

Save Our Ship (SOS) : integron、接合プラスミド、ICE

原核生物に見られる、多数の遺伝子の集まったカセットは integron と呼ばれる。Integron は共通して integrase をコードしており、この integrase はゲノムからの切り出しやゲノムへの挿入、抗生物質耐性遺伝子の配置転換などを行う。integron は 2 種類に分けられ、mobile integron (MI) は抗生物質耐性を付与する、2 から 8 個の遺伝子をコードしている。Chromosomal integron (CI) ははるかに巨大で、数百の機能未知の遺伝子をコードしている。

Guerin らは CI と MI を比較して、integrase 遺伝子上流に LexA 結合モチーフがあることを発見した (Guerin et al. 2009)。LexA は SOS 応答を支配する転写抑制因子であり、SOS 遺伝子群の転写を普段抑制している。SOS 応答は細菌の DNA 修復の 1 種であり、一本鎖 DNA (ssDNA) が細胞内に大量に存在することにより引き起こされる。ssDNA は 1 分子で多数の RecA と結合し ssDNA/RecA となり、LexA の自己切断を誘発する。LexA の自己切断により SOS 遺伝子群の転写抑制が解除されることで SOS 遺伝子群が発現すると、比較的変異を起こしやすい DNA 修復が起こる。これは変異を許しても速やかにゲノム DNA を安定化する機構として理解できる。SOS 応答は抗生物質、例えば、mitomycin、ciprofloxacin、trimethoprim、ampicilin など誘導できる。Mitomycin は化学反応により DNA を切断する。Ciprofloxacin は DNA gyrase に結合し、DNA 複製を阻害する。これらの作用が最終的に一本鎖 DNA の細胞内の量を増やし、SOS 応答を誘導することになる。

Guerin らはコレラ菌 *Vibrio cholerae* の LexA が integron の LexA 結合モチーフに結合すること、SOS 応答が起こると integrase の転写が数倍から数十倍に増幅されること、integron の切り出しも数百倍に増幅されることを明らかにした。

一本鎖 DNA は接合 (conjugation) の際にも観察される。細菌の接合では、接合プラスミド (conjugative plasmid) が存在する細胞が、存在しない細胞と接合して、接合プラスミドが送り込まれる。この際送り込まれる接合プラスミドが一本鎖 DNA の形を取る。また、一部の接合プラスミドは SOS 応答抑制遺伝子 psiB (plasmid SOS inhibition B) をコードしている。Baharoglu らは接合の際に起こる SOS 応答と integron の切り出しの関係について報告している (Baharoglu et al. 2010)。

Baharoglu らは 2 種の比較的近縁な細菌である大腸菌 (*Escherichia coli*) とコレラ菌を使用して解析している。接合プラスミド RP4、R388、R6Kdrd、R388、Rs-a は大腸菌を宿主とする接合プラスミドであり、psiB をコードしない。これらのプラスミドを持った細菌を持たない細菌と混ぜると、大腸菌とコレラ菌双方において SOS 応答が観察される。これは接合により受け手側の細胞に SOS 応

答が引き起こされたためである。一方、同じ大腸菌を宿主とする接合プラスミドである R64drd、R100-1、RIP113 は *psiB* をコードし、大腸菌での SOS 応答を阻害する。しかしこの研究において、コレラ菌ではこれらの *psiB* は作用しないことが明らかとなった。これは *psiB* がコレラ菌の *RexA* と結合できないためであることが、コレラ菌に大腸菌の *RexA* を導入すると SOS 応答の抑制が見られることから示された。面白いことに R64drd や R100-1 をコレラ菌に接合により導入すると長時間にわたって SOS 応答が観察された。R64drd や R100-1 はコレラ菌では DNA 複製することができないことが知られており、導入されたプラスミドが増殖出来ずに別の細胞へ接合によって移動し続けると考えると、この現象が理解できる。

接合が SOS 応答を引き起こす場合には *integron* の切り出しも引き起こされる。必須遺伝子の内部にカセットを挿入することで栄養要求性にした大腸菌株では、切り出しが RP4 や R388 の導入で上昇する。一方、R100-1 の導入ではほとんど変化は見られないし、R64drd でも切り出しの頻度はそれほど上昇しない。これは *psiB* により SOS 応答が抑制されているためである。

コレラ菌の CI の *integrase* 遺伝子 *intI*A を GFP と融合させた遺伝子を使って発現を調べると、接合後に発現が上昇していることが確認された。CI の中で chloramphenicol 耐性遺伝子 *catB* はプロモータから 5000 塩基離れており通常転写されない。しかし、R388、R64drd、R100-1 の接合後には chloramphenicol 耐性のコロニーが観察でき、*catB* がプロモータから数えて二つ目の遺伝子になっていることがわかった。これは CI 内部の組み換えにより遺伝子の順序が変わったためであり、間にあった遺伝子もゲノム中に確認されたことから切り出されて捨てられたわけではないこともわかった。しかし、RP4 や R6Kdrd では *integrase* の発現の上昇も CI 内部の組み換えも観察できなかった。おそらくこれらの接合プラスミドは速やかに複製するため *integrase* の活性化を引き起こす前に SOS 応答が終わってしまうのだろう。

コレラ菌の SXT 因子による接合も SOS 応答、そして *integrase* の発現上昇を誘導する。SXT 因子は自己複製可能なプラスミドではなく、ゲノム中に挿入されながら接合を起こす integrative and conjugative element (ICE) の一種である。

SOS 応答を抑制する遺伝子 *psiB* をコードする接合プラスミドの存在は、SOS 応答が接合プラスミドの感染を抑制しているのではないかと思わせるが実際には、SOS 応答に接合を阻害する効果は無い。接合前に抗生物質 mitomycin C により SOS 応答を誘導しておいても接合の効率は低下しない。Baharoglu らは逆に、*psiB* は、宿主に変異を引き起こさないようにして安定に維持されるための接合プラスミドの生存戦略ではないかと考えている。一般に *psiB* をコードするプラスミドは宿主域の狭いものであり、不都合な変異を引き起こさない“共存”戦

略は当を得ている。逆に宿主域の広いプラスミドや ICE は integron を活性化し、組み換えを誘発することで宿主と自分自身の多様性を増し、新しい環境に適応し続ける戦略を取っているのかもしれない。

Guerin E, Cambray G, Sanchez-Alberola N, Campoy S, Erill I, Da Re S, Gonzalez-Zorn B, Barbé J, Ploy MC, Mazel D.

The SOS response controls integron recombination.

Science. 2009 May 22;324(5930):1034.

PubMed PMID: 19460999.

Baharoglu Z, Bikard D, Mazel D.

Conjugative DNA transfer induces the bacterial SOS response and promotes antibiotic resistance development through integron activation.

PLoS Genet. 2010 Oct 21;6(10):e1001165.

PubMed PMID: 20975940; PubMed Central PMCID: PMC2958807.

2011/02/20

小島 健司 著

禁 無断複写転載