

藻類学最前線



ミカツキモ属における接合様式の多様性

土金勇樹

有性生殖は、生物が多様性を獲得する原動力であると考えられている。その様式は種によって異なるものの、相補的な性を示す2個の配偶子細胞間の情報交換、相互確認とそれに基づく両細胞の融合（受精）という点で、生物界に広く共通した現象である。また、多様な生殖様式が知られており、クローン細胞間、あるいは同個体内で有性生殖が行なわれる場合をホモタリズムと呼ぶ。そして、自家不稔であり、有性生殖に別の系統が必要な場合をヘテロタリズムと呼んでいる。なぜ生物には多様な生殖様式が存在するのか。それぞれの生殖様式はどのような点で有利で、どのような点で不利なのか。以上のような生殖様式の問題を解決するために、酵母、粘菌、糸状菌類など、多くの生物で研究が行われている。ここでは、生殖様式の多様性を、ミカツキモ属に注目して紹介する。

ミカツキモ属について

ミカツキモ属は世界中の湖沼や水田などの淡水性止水域に生育する単細胞性の藻類である。シャジクモ藻綱のホシミドロ目に属しており、陸上植物に最も近縁な単細胞生物である (McCourt *et al.* 2004)。ミカツキモ属には遺伝的に決定された性を示すものが存在する。この相補的な性は雌雄にあたるものの、形態的な違いが観察されないために+型、-型と呼ばれている。通常はそれぞれが細胞分裂による無性生殖を行い増殖するが、窒素源の欠如などのストレス条件下で+型細胞と-型細胞の間で接合と呼ばれる有性生殖が行なわれる。このように、相補的な性を持つ系統がヘテロタリズムである。また、自家相合でクローン細胞同士での接合が可能なホモタリズムも存在する。ミカツキモ属の生活環は、2つの細胞が分裂した後、分裂後の細胞が対をなし、単一の接合子を形成する単一接合胞子型 (single zygosporangium type; 図1) と、細胞が対をなしてから分裂を行い、2つの接合子を形成する双子接合胞子型 (twin zygosporangium type; 図2) に区別できる (Ichimura 1973, 市村 1977)。これらの接合胞子型は、細胞分裂を行ってから対をなすのか、細胞が対をなしてから分裂するのかが区別され、生物学的、適応的な意義は不明である。本稿では、まず、単一接合胞子型あるいは、双子接合胞子型の生活環を持つ代表的な種に注目し、接合過程とその種内で観察される接合様式 (ヘテロタリズムとホモタリズム) の紹介を行う。次に、単一接合胞子型と双子接合胞子型の生活環が、属内でどのように分布しているのかを明らかにし、それぞれの接合胞子型を持つ種が分化した後に、ヘテロタリズム、あるいはホモタリズムが、それぞれの種内で独立に多様化してきたことについてまとめたい。

単一接合胞子型のヒメミカツキモ

単一接合胞子型 (図1) はミカツキモ属の中でもヒメミカツキモ (*Closterium peracerosum-strigosum-littorale* complex) の他、*C. tumidum*, *C. incurvum* など、様々な種で知られる。中でもヒメミカツキモと呼ばれる集団については、有性生殖の生物学的、分子生物学的な解析が行なわれている (Sekimoto *et al.* 2012)。ヒメミカツキモにおけるヘテロタリック株の接合では、まず+型、-型の細胞から多糖性の粘液の分泌が促進される。ミカツキモ属では生活環を通して鞭毛のような運動器官を持たないため、この粘液が細胞の移動に関わるものと考えられている (Domozych *et al.* 1993)。次に両接合型細胞が同調して細胞分裂を行なう (図1a)。有性生殖時に起こるこの分裂は、有性分裂と呼ばれている。DNA複製中の細胞が接合すると、ゲノムが損傷してしまう。これを回避するため、有性分裂により細胞周期が調整されているものと考えられている (Tsuchikane *et al.* 2003)。また、有性分裂後の細胞は、配偶子嚢細胞と呼ばれている。次に+型と-型の配偶子嚢細胞が対となり接合突起を形成する (図1b)。この接合突起に向けて両細胞の細胞質が凝縮し、最終的に放出される。ミカツキモ属では、この細胞質は配偶子とも呼ばれ、それらが融合して接合子を形成する (図1c)。この接合子は乾燥などのストレスに耐性があり、環境が回復すると接合子から発芽嚢が放出される。この状態で減数分裂が起こり次世代の+型と-型の細胞がそれぞれ一個体ずつ形成される (Kasai & Ichimura 1983)。ヒメミカツキモの系統株には、1細胞から増殖させたクローン細胞同士での接合が可能なものも知られており、この接合様式をホモタリズムと呼んでいる。この接合には不明な点が多かったが、フィールドから採集されたホモタリック株 [kodama20 (NIES-Collection には NIES-2666 として保存されている)] を用いて、接合過程の詳細な解析が行われた (Tsuchikane *et al.* 2010a)。ミカツキモ属の有性生殖は、誘起してから完了するまで2~3日かかり、連続観察は困難である。しかし、10分おきに写真を撮り、最終的にそれをつなげて動画にするタイムラプス撮影を行なうことで、全体を観察することが可能である。この連続観察により、ヒメミカツキモにおけるホモタリズムの実体が自殖であることが明らかになった。クローン細胞同士で接合するホモタリズムであるが、実は、単一細胞の分裂 (図1d) で生じた姉妹配偶子嚢細胞同士が、進んで接合していた (図1e, f) (Tsuchikane *et al.* 2010a)。この接合を姉妹接合 (sister conjugation) と呼んでいる。また姉妹接合する際に別の配偶子嚢細胞が割り込み、そちらと接

単一接合胞子型

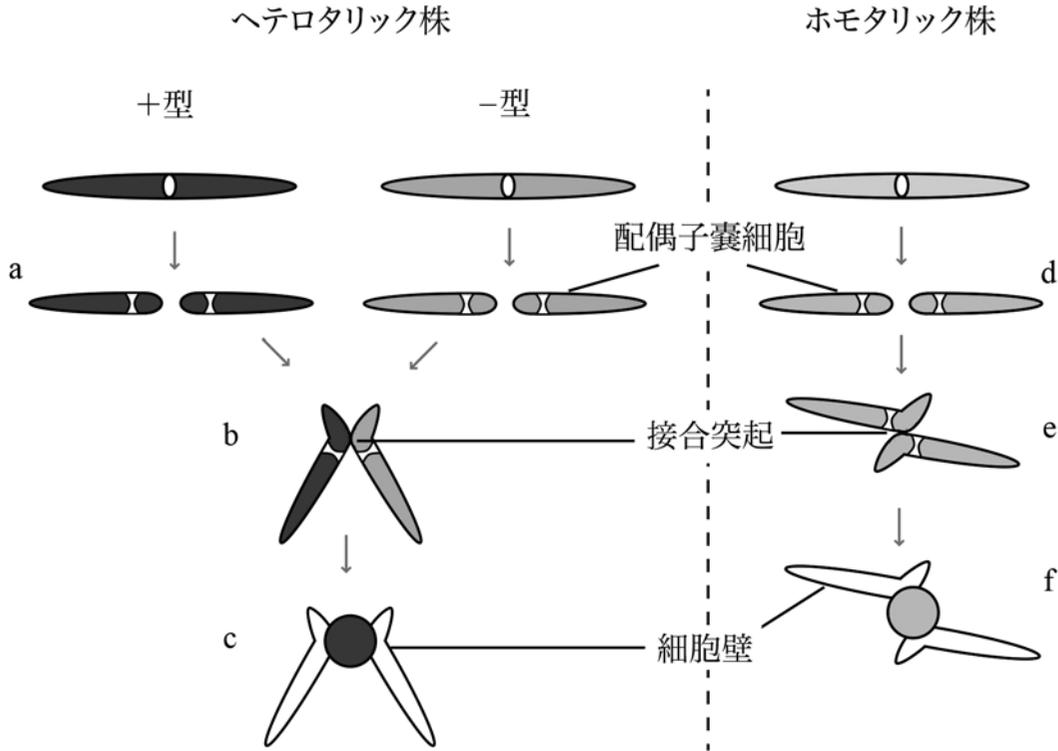


図1. 単一接合胞子型の接合過程。ヘテロタリック株：a, 有性分裂, b, ペア形成と接合突起の形成, c, 接合子形成。ホモタリック株：d, 有性分裂, e, 姉妹細胞同士のペア形成と接合突起の形成, f, 姉妹接合子形成。

合する場合が 10% 程度あり、これを非姉妹接合 (non-sister conjugation) として区別している。分裂酵母には、クローン細胞同士で有性生殖が可能なホモタリック系統が存在するが、姉妹細胞同士の自殖を避ける機構が存在する (Bendezú & Martin 2013)。ヒメミカヅキモのホモタリック株は進んで姉妹接合を行なうため、自殖する方向へ進化してきた系統であるといえる。

ヒメミカヅキモにおけるホモタリック株とヘテロタリック株の関係については、核リボソーム DNA のイントロン領域を用いた系統解析が行われている。ホモタリズムからヘテロタリズムが現れたのか、ヘテロタリズムからホモタリズムが現れたのか不明であるものの、ヘテロタリック株の系統と、ホモタリック株 (kodama20) が極めて近縁である事が明らかとなっている (Tsuchikane *et al.* 2010a, 2012)。このことから、両者を構成する遺伝子群に大きな差は存在しないものと考えられている。実際に、近縁なホモタリック株とヘテロタリック株の間では、ハイブリッド接合子が形成される (Tsuchikane *et al.* 2012)。これは、両者の接合機構が共通していることを示す。では、ホモタリズムとヘテロタリズムの具体的な違いはどこにあるのだろうか。一体どのような遺伝子変異により接合様式が変化するのか、興味深い問題である。生殖様式の制御遺伝子について、性決定遺伝子と生殖様式に

注目した解析が、多くの生物で進められているものの、大部分は不明のままである (Ruepp *et al.* 2004, Bloomfield *et al.* 2010, Klix *et al.* 2010)。藻類においては、緑藻クラミドモナスのヘテロタリック株で性決定遺伝子が単離されている (Ferris & Goodenough 1997)。また、クラミドモナスに近縁な群体性ボルボックス目のゴニウムにおいて、ヘテロタリック株の性を決定する遺伝子のホモログがホモタリック株に存在することが明らかとなっており (Hamaji *et al.* 2013)、性決定遺伝子と生殖様式の関係の解明が期待される。

双子接合胞子型のジュズミカヅキモ

双子接合胞子型 (図 2) の接合を行なう種には、比較的細胞の大きい、ジュズミカヅキモ (*C. moniliferum*) やオオミカヅキモ (*C. ehrenbergii*) が知られている。これらの種はフィールドにおいても比較的頻繁に見かける種であり、その形態は、いわゆる三日月型をしている。ヘテロタリック株の接合子形成過程は、+型と-型の細胞が対をなし (図 2a)、有性分裂を行ない (図 2b)、接合突起を形成した後 (図 2c)、接合子を形成する (図 2d)。ジュズミカヅキモには、ホモタリック株の存在も知られている。娘細胞同士でも接合子をつくる事が報告されているものの (Lippert 1967)、ヒメミカヅキモのホモタリズムのように自殖を進んで行くかどうかを明ら

かにするには、詳細な連続観察が必要である。

ジュズミカヅキモにはこれら接合様式の他に、通常の接合を行わずに、単為胞子を形成する単為生殖株が存在する。この系統の栄養細胞を、窒素源を含まない接合誘導培地で培養すると、細胞分裂を行い胞子嚢細胞を形成する (図 2e)。その後、接合突起が形成され (図 2f)、細胞質が凝縮し、カロースを含む細胞壁に覆われた単為胞子を形成する (図 2g; Tsuchikane *et al.* 2014)。この単為胞子は、接合子と同様に乾燥などのストレスに耐性があり、環境が回復すると単為胞子から一細胞が発芽する (Hendrayanti *et al.* 2004)。

単為生殖株は、系統的にはヘテロタリック株、あるいはホモタリック株から進化した可能性が示唆されている (Hendrayanti *et al.* 2004)。同じ双子接合胞子型の接合を行なうオオミカヅキモ (*Closterium ehrenbergii*) においても、やはり単為生殖株が知られており、単為生殖株がヘテロタリック株から進化したことが、核リボソーム RNA の二次構造から示唆されている (傳法ら 2002)。

単為生殖株が、ヘテロタリズムあるいはホモタリズムから進化したことは、単為胞子の形成中に、接合突起が観察されることから示唆される。接合突起はヘテロタリック株やホモタリック株で観察される。これらの接合様式では、接合突起から配偶子が放出され、相手側の配偶子と融合する。単為胞子の形成には必要ないにもかかわらず、なぜこのような器

官が存在するのだろうか。単為胞子の接合突起には、カロースの局在が観察され、細胞質の流出を抑える栓として機能しているのではと考えられている (Tsuchikane *et al.* 2014)。ヘテロタリック株、あるいはホモタリック株から突然変異として単為生殖株が生まれたため、相手を必要としない今でも接合突起を保持しているのだろう。つまり、単為生殖株の接合突起は、接合を行っていた時代の「名残り」と考えられる。

また、ジュズミカヅキモにおける、単為胞子の形成は、細胞密度に影響を受ける。500 細胞/mL や 5 千細胞/mL の細胞密度で効率よく単為胞子が形成される。しかし、50 細胞/mL や 5 万細胞/mL の細胞密度では、多くの個体で栄養細胞の状態が維持され、単為胞子形成率が著しく低下する (Tsuchikane *et al.* 2014)。つまり、細胞数が多すぎても少なすぎても単為胞子は形成されず、単為胞子形成に最適な細胞密度が存在する。培地中に放出されるなんらかの因子により、単為胞子形成過程の促進や抑制が行われていることが考えられている。ヒメミカヅキモのホモタリック株においても、細胞密度が接合子形成に重要なことが知られており、その調整因子はタンパク質性の性フェロモンであることが明らかになっている (Tsuchikane *et al.* 2010b)。相手を必要とすることなく単為胞子を形成することが可能にもかかわらず、細胞密度が影響する理由は、やはり、過去の接合様式の名残なのだと考察している。

単為生殖株は別個体と接合すること無く単為胞子を形成するため、実質的に無性生殖であり、遺伝的多様性は極めて低いことが考えられる。このため、大きな環境変動があった場合、集団の絶滅が起こりやすい。あるいは、有性生殖系統と接合を行い、遺伝的多様性を保持しているのだろうか。ジュズミカヅキモにおいて、単為生殖株と、ホモタリック株、あるいはヘテロタリック株が接合するかは不明である。Lippert (1967) により、ジュズミカヅキモのホモタリック株とヘテロタリック株の接合が試みられているものの、接合子の形成は観察されていない。この実験では、細胞サイズの違いを指標にホモタリック株とヘテロタリック株を区別しており、両者が近縁ではない可能性もある。これを踏まえ、単為生殖株と極めて近縁なホモタリック株、あるいはヘテロタリック株をフィールドから採集し、接合実験を試みる必要がある。

ミカヅキモ属における接合様式の多様性

ミカヅキモ属における、単一接合胞子型と双子接合胞子型の生活環については一部の種でのみ報告されており、詳細は知られていない。今回、2つの生活環の系統分布を明らかにするために、Ichimura (1973) の報告を中心に、文献から接合胞子型を判定し、Denboh *et al.* (2001) の系統樹を参考にした簡易系統樹に記載した (図 3)。単一接合胞子型は図 3 以外にも多くの種類に観察される。双子接合胞子型は、前述したオオミカヅキモとジュズミカヅキモを含み、系統樹の末端に現れていた (図 3)。「双子接合胞子型のミカヅキモの種類

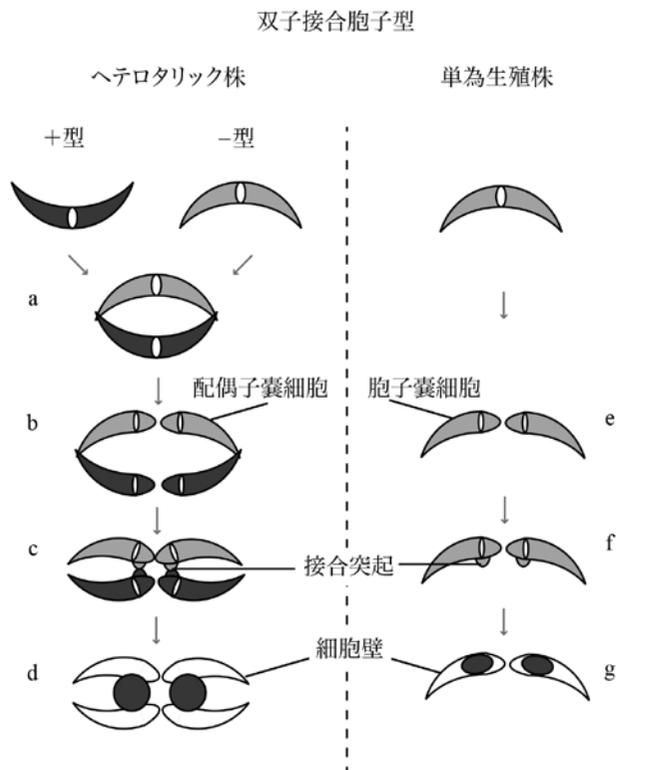


図 2. 双子接合胞子型の接合過程。ヘテロタリック株：a, ペア形成, b, 有性分裂, c, 接合突起の形成, d, 接合子の形成。単為生殖株：e, 有性分裂, f, 接合突起の形成, g, 単為胞子形成。

接合孢子型

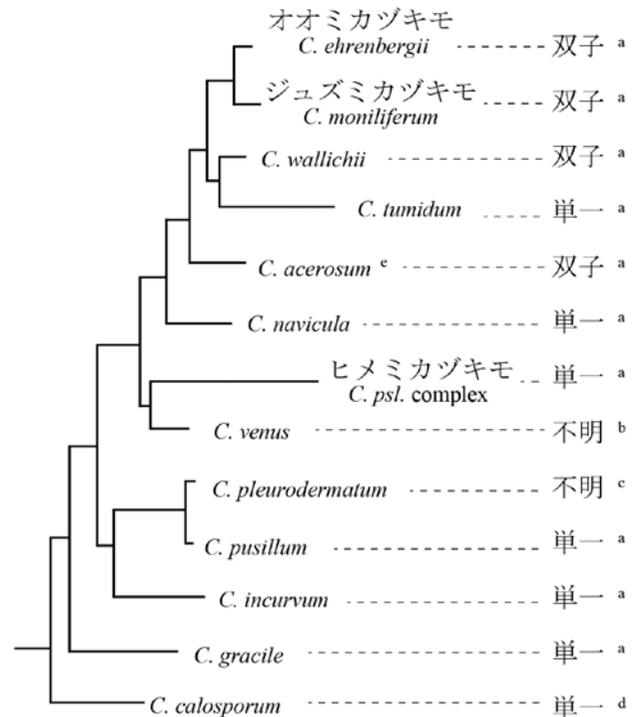


図3. 接合孢子型の簡易系統分布。Denboh *et al.* (2001) の系統樹を参考に作成した簡易系統樹に、単一接合孢子型と双子接合孢子型の形質を記載した。

a Ichimura (1973) の報告による。b Růžička (1977) の報告に、接合子の記載があるものの、接合孢子型の判定ができなかった。c 接合孢子型に関する記載が発見できなかった。d Růžička (1977) の報告から接合孢子型を判定した。e Denboh *et al.* (2001) の解析に用いられた *C. acerosum* の系統は、NIES-125 =N-25-22 であり、双子接合孢子型である (Ichimura 1973)。

か、その逆なのかは前述の通り、依然として不明である。もしもホモトリック株の中からヘテロトリック株が突然変異として出現したのなら、ホモリズムがホシミドロ目における性の原型である。あるいは、ヘテロトリック株からホモトリック株が進化したのであれば、遺伝子の多様性という点で不利である自殖を行なうこの姉妹接合が、別々の系統で独立に進化したことになる。

ジュズミカヅキモの単為生殖株においては、変動の激しい環境への適応進化の可能性も議論されている (Hendrayanti *et al.* 2004)。筆者はフィールドにおいてミカヅキモ属を採集しているが、水田から採集されるヒメミカヅキモのほとんどがホモトリック株である。水田のように毎年水が枯れる変動の激しい環境では、有性生殖に相手が必要なヘテロトリック株よりも、ホモトリック株の様に自ら耐乾燥性の接合子を形成する自殖のような様式や、相手を必要とすることなく単為胞子を形成する様式の方が有利なのだろう。短期的な期間での利益を得たこれらの接合様式をもつ種は、遺伝的多様性という長期的な期間での利点を捨てたことにより、進化の袋小路に入り込んでしまった生物なのかもしれない。

はそれ程多くない」という市村 (1982) の知見からも、比較的最近進化した形質であるのかもしれない。また、それぞれの種は単一接合孢子型、あるいは双子接合孢子型のどちらか一方の生活環を持つと考えられる。しかし、*C. acerosum* においては、日本産の系統 (H-2-2 =NIES-127) は単一接合孢子型であると記載があり (Ichimura 1973)、ネパール産の系統 (N-25-22 =NIES-125) は双子接合孢子型であると、両接合孢子型の記載がある (Ichimura 1973)。この報告に関しては、これらの系統が、ホモリズムであることに注目したい。*C. acerosum* のホモリズムに関する連続観察の報告はないが、部分的に自殖を行なうとしたら、姉妹接合は単一接合孢子型と観察されるかもしれない。以上のように、生活環の分布と進化については、*C. acerosum* の接合孢子型の実態も含め、詳細な接合過程の観察と更なる系統解析によって、明らかになっていくだろう。

これまでに、単一接合孢子型と双子接合孢子型の生活環を持つミカヅキモ属の紹介を行った。この多様性に加えて、それぞれの種に、ホモリズムとヘテロリズムが観察される。また、双子接合孢子型のジュズミカヅキモには単為胞子を形成する系統が存在する。興味深い点として、接合子を作るものの自殖であったり、単為生殖であったり、遺伝的多様性が低いだろう系統が存在することが挙げられる。このような系統が存在する理由とは一体どのようなものなのだろうか。

生殖様式の適応的意義

陸上植物では、自殖由来の種子は他殖由来の種子に比べ、成長率が低いなど生物的に弱いことが知られている。これは、有害な劣性遺伝子が、近親交配によって表現形質として現れるためであり、これを近交弱勢という。このように、植物では、他殖により近交弱勢による適応度の低下が防がれている。一方で、自殖は一個体でも子孫を残せるなど、集団中に広まりやすい短期的な利点がある。そのため、他殖から自殖へ進化した種は、シロイヌナズナ属を初めてとして陸上植物で複数存在する (Tsuchimatsu *et al.* 2010)。ミカヅキモ属では生活環のほとんどを単相世代 (n 世代) が占めている。そのため、遺伝子型が表現型に直結しており、栄養増殖中に有害な遺伝子が淘汰されやすい。つまり、自殖自体には近交弱勢による適応度の低下がなく、姉妹接合による自殖を維持しやすいのかもしれない。

ミカヅキモ属と同じくホシミドロ目のタテブエ (*Penium margaritaceum*) にもヘテロトリック株と、姉妹接合により自殖するホモトリック株が存在する (Tsuchikane *et al.* 2011)。他殖と自殖の多様性は、ミカヅキモ属に特異的な現象ではなく、ホシミドロ目において一般的である。ホシミドロ目のそれぞれの系統、そして、ミカヅキモ属のそれぞれの系統にヘテロリズムとホモリズムが存在することが明らかになっているが、これは、それぞれの系統で、独立にホモトリック化、あるいはヘテロトリック化が起きた事を示唆する。しかし、ホモリズムからヘテロリズムが進化したの

ヒメミカヅキモはシャジクモ藻綱で唯一安定した遺伝子導入系が確立された生物であり (Abe *et al.* 2011), ゲノム解読プロジェクトも進行中である。今後、ヒメミカヅキモを用いることで、ホモタリズムとヘテロタリズムにおけるゲノムレベルでの特徴解析も可能となる。これにより、ホモタリズムにおいて、実際に遺伝的多様性の低下が起きているのかどうか証明されるだろう。またそれに伴い、接合様式の分子生物学的な制御機構が明らかになれば、接合様式がどのように進化してきたのか、その詳細の解明も期待される。

引用文献

- Abe, J., Hori, S., Tsuchikane, Y., Kitao, N., Kato, M. & Sekimoto, H. 2011. Stable nuclear transformation of the *Closterium peracerosum-strigosum-littorale* complex. *Plant Cell Physiol.* 52: 1676–1685.
- Bendezú, F. O. & Martin, S. G. 2013. Cdc42 explores the cell periphery for mate selection in fission yeast. *Curr. Biol.* 23: 42–47.
- Bloomfield, G., Skelton, J., Ivens, A., Tanaka, Y. & Kay, R. R. 2010. Sex determination in the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. *Science* 330: 1533–1536.
- Denboh, T., Hendrayanti, D. & Ichimura, T. 2001. Monophyly of the genus *Closterium* and the order Desmidiaceae (Charophyceae, Chlorophyta) inferred from nuclear small subunit rDNA data. *J. Phycol.* 37: 1063–1072.
- 傳法隆・Hendrayanti, D.・市村輝宜 2002. 核リボソーム RNA の二次構造と分子系統学への利用. 堀輝三・大野正夫・堀口健雄 (編) 21世紀初頭の藻学の現況. pp. 33–36. 日本藻類学会, 山形.
- Domozych, C. R., Plante, K. & Blais, P. 1993. Mucilage processing and secretion in the green alga *Closterium*. I. Cytology and biochemistry. *J. Phycol.* 29: 650–659.
- Ferris, P. J. & Goodenough, U. W. 1997. Mating type in *Chlamydomonas* is specified by mid, the minus-dominance gene. *Genetics* 146: 859–869.
- Hamaji, T., Ferris, P. J., Nishii, I., Nishimura, Y. & Nozaki, H. 2013. Distribution of the sex-determining gene MID and molecular correspondence of mating types within the isogamous genus *Gonium* (Volvocales, Chlorophyta). *PLoS One* 8: e64385.
- Hendrayanti, D., Denboh, T., Ichimura, T. & Motomura, T. 2004. Molecular evidence of parallel origins of two different parthenosporic lineages directly from heterothallic lineages in the *Closterium moniliferum-ehrenbergii* (Charophyceae, Chlorophyta) species complex. *Phycologia* 43: 727–736.
- Ichimura, T. 1973. The life cycle and its control in some species of *Closterium*, with special reference to the biological species problems. Dr. thesis. Tokyo University.
- 市村輝宜 1977. ミカヅキモの有性生殖. 日本発生生物学会 (編) 受精の生物学. pp. 35–56. 岩波書店, 東京.
- 市村輝宜 1982. ミカヅキモの種分化と生殖的隔離機構. 藻類 30: 332–343.
- Kasai, F. & Ichimura, T. 1983. Zygospor germination and meiosis in *Closterium ehrenbergii* Meneghini (Conjugatophyceae). *Phycologia* 22: 267–275.
- Klix, V., Nowrousian, M., Ringelberg, C., Loros, J. J., Dunlap, J. C. & Pöggeler, S. 2010. Functional characterization of MAT1-1-specific mating-type genes in the homothallic ascomycete *Sordaria macrospora* provides new insights into essential and nonessential sexual regulators. *Eukaryot. Cell* 9: 894–905.
- Lippert, B. E. 1967. Sexual reproduction in *Closterium moniliferum* and *Closterium ehrenbergii*. *J. Phycol.* 3: 182–198.
- McCourt, R. M., Delwiche, C. F. & Karol, K. G. 2004. Charophyte algae and land plant origins. *Trends Ecol. Evol.* 19: 661–666.
- Ruepp, A., Zollner, A., Maier, D., Albermann, K., Hani, J., Mokrejs, M., Tetko, I., Güldener, U., Mannhaupt, G., Münsterkötter, M. & Mewes, H. W. 2004. The FunCat, a functional annotation scheme for systematic classification of proteins from whole genomes. *Nucleic Acids Res.* 32: 5539–5545.
- Růžička, J. 1977. Die Desmidiaceen Mitteleuropas, Band 1. Schweizerbart Science Publishers, Stuttgart, Germany.
- Sekimoto, H., Abe, J. & Tsuchikane, Y. 2012. New insights into the regulation of sexual reproduction in *Closterium*. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 297: 309–338.
- Tsuchikane, Y., Fukumoto, R., Akatsuka, S., Fujii, T. & Sekimoto, H. 2003. Sex pheromones that induce sexual cell division in the *Closterium peracerosum-strigosum-littorale* complex (Charophyta). *J. Phycol.* 39:303-309.
- Tsuchikane, Y., Sato, M., Ootaki, T., Kokubun, Y., Nozaki, H., Ito, M. & Sekimoto, H. 2010a. Sexual processes and phylogenetic relationships of homothallic strain of the *Closterium peracerosum-strigosum-littorale* complex (Zygnematales, Charophyceae). *J. Phycol.* 46: 274–284.
- Tsuchikane, Y., Kokubun, Y. & Sekimoto, H. 2010b. Characterization and molecular cloning of conjugation-regulating sex pheromones in homothallic *Closterium*. *Plant Cell Physiol.* 51: 1515–1523.
- Tsuchikane, Y., Tsuchiya, M., Kokubun, Y., Abe, J. & Sekimoto, H. 2011. Conjugation processes of *Penium margaritaceum* (Zygnemophyceae, Charophyta). *Phycol. Res.* 59: 74–82.
- Tsuchikane, Y., Tsuchiya, M., Hindák, F., Nozaki, H. & Sekimoto, H. 2012. Zygospor formation between homothallic and heterothallic strains of *Closterium*. *Sex Plant Reprod.* 25: 1–9.
- Tsuchikane, Y., Nakai, A. & Sekimoto, H. 2014. Detailed analyses on the parthenospor formation in *Closterium moniliferum* (Zygnematophyceae, Charophyta). *Phycologia* 53: 571–578.
- Tsuchimatsu, T., Suwabe, K., Shimizu-Inatsugi, R., Isokawa, S., Pavlidis, P., Städler, T., Suzuki, G., Takayama, S., Watanabe, M. & Shimizu, K. K. 2010. Evolution of self-compatibility in Arabidopsis by a mutation in the male specificity gene. *Nature* 464: 1342–1346.