

細胞内現象の時空間ダイナミクス
2021 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

深川 竜郎

大阪大学 大学院生命機能研究科
教授

動原体超分子複合体の構造ダイナミクス

主たる共同研究者:

鐘巻 将人 (情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授)

広田 亨 ((公財)がん研究会 がん研究所 部長)

研究成果の概要

動原体は、その構成因子がほぼ明らかになり、その因子がどのように集合して巨大複合体を形成するのか？ また、動原体がいかにして染色体分配を達成させるのか？ という問いに答える研究が今後の中心になると予想している。深川らは、動原体構造が安定なものではなく、細胞周期の進行とともにダイナミックに構造変化を遂げることを提唱しているが、それに関する分子機構や染色体分配機能との関連は、不明な点も多い。そこで、本研究では、1) どのような構造変化が起きるのか？ 2) この構造変化を制御する分子機構は何か？ 3) 構造変化と染色体分配機能との関連の詳細は？ の問いに答える研究を行っている。2022年度は、深川グループが、動原体内での結合タンパク質ネットワークの変化を調べた。定説では、CENP-C タンパク質が動原体内のクロマチンであるCENP-Aヌクレオソームと結合すると言われていたが、間期ではCENP-CとCENP-Aヌクレオソームが結合しないことが明らかになった。ニワトリ細胞では、CENP-Cの代わりにKNL2というタンパク質が間期に結合することを明らかにし、KNL2がCENP-Aヌクレオソームと結合した構造をクライオEMで明らかにした。3箇所結合サイトを特定し、それぞれのサイトの変異で染色体分配異常が起きることを示した。また、KNL2とCENP-Aヌクレオソームの結合は、M期ではおこらないことも明らかにした。広田グループとは、超解像顕微鏡観察や、ライブイメージングに関して共同体制ができ、CENP-Aクロマチンを高精度に可視化する成果が得られた。鐘巻グループは、改良型AIDシステムに対して、他のシステムとの比較を行い、有効性を確認した。また動物個体で改良型AIDシステムの構築を行なっている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Jiang H, Ariyoshi M, Hori T, Watanabe R, Makino F, Namba K, Fukagawa T. "The cryo-EM structure of the CENP-A nucleosome in complex with ggKNL2." *EMBO J.* Vol.42, e111965. doi: 10.15252/embj.2022111965. (2023)
- 2) Fukagawa T, Kakutani T. "Transgenerational epigenetic control of constitutive heterochromatin, transposons, and centromeres." *Curr. Opin. Genet. Dev.* Vol. 78, 102021. doi: 10.1016/j.gde.2023.102021. (2023)
- 3) Sridhar S, Fukagawa T. "Kinetochore Architecture Employs Diverse Linker Strategies Across Evolution." *Frontier Cell Dev Biol.* Vol. 10, 862637. doi: 10.3389/fcell.2022.862637. (2022)
- 4) Shindo N, Kumada K, Iemura K, Yasuda J, Fujimori H, Mochizuki M, Tamai K, Tanaka K, Hirota T. "Autocleavage of separase suppresses its premature activation by promoting binding to cyclin B1." *Cell Rep.* Vol. 41, 111723. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111723. (2022).
- 5) Saito Y, Santosa V, Ishiguro KI, Kanemaki MT. "MCMBP promotes the assembly of the MCM2-7 hetero-hexamers to ensure robust DNA replication in human cells." *eLife*, Vol. 11, e77393. doi: 10.7554/eLife.77393. (2022)