

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出
2019 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書

Andres Canela

京都大学 白眉センター
特定准教授

ゲノム構築における DNA トポロジーの役割

§ 1. 研究成果の概要

すべての生物は、細胞の核という小さな空間の中にゲノム DNA を梱包するために、DNA を折りたたんでいる。DNA の折りたたみはランダムではなく、きちんとしたループ状であり、ループ内の DNA は互いに接触するようになっている。これは遺伝子の働きや調節や細胞分裂を制御する上で重要なことである。The structural maintenance of chromosomes (SMC)タンパク質複合体はバクテリアから哺乳類まで広く保存されており、DNA に沿ってスライドし、DNA の折りたたみ(ループ形成)を媒介するモーターである。SMC 複合体はスーパーコイル、結び目、絡み合いといった DNA のねじれを解放するトポイソメラーゼ 2 と相互作用する。私は、哺乳類細胞においてトポイソメラーゼ 2 が、SMC 複合体のコヒーシスが停止する位置で、DNA が折り曲がる部分でもあるループ基部に作用することを見出したが、トポイソメラーゼ 2 のその位置における機能やゲノムの折りたたみにどれだけ重要なかはわかっていない。2020 年度は、細菌の SMC 複合体である MukBEF の DNA 上の結合位置を同定した。さらに、転写、複製並びに細菌由来の 2 種類のトポイソメラーゼ 2 (gyrase 及び Topo IV)の活性が MukBEF の DNA の結合位置に及ぼす影響について検討した。また、哺乳類において、前年度に作製したトポイソメラーゼ 2 の α と β のノックアウト細胞株を用いて、DNA ループの折りたたみを促進するタンパク質であるコヒーシン及び調節タンパクの操作と組み合わせることにより、トポイソメラーゼ 2 の欠損がゲノム構造にどのような影響及ぼすのかを研究した。これらの成果を積み重ねて、私は、トポイソメラーゼ 2 酵素のゲノム DNA 構造における役割を解明しようとしている。