

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

2021 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) プロテイン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この折りたたみ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 複合体のコヒーシンが停止する位置と同じ、DNA が折り曲がるループの根元に作用することを見出したが (図 1)、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。2021 年度は、大腸菌において、SMC 複合体である MukBEF がゲノム上のどこに局在しているかを検討した。その結果、MukBEF は盛んに転写が行われる領域に集積し、その位置は細菌の TOPO2 である TOPOIV と一致していた。さらに、転写を阻害すると MukBEF が集積しないことから、転写によって MukBEF 局在が決定されることが明らかとなった。大腸菌のループ形成における MukBEF の役割についても検討を加えた。哺乳類細胞における TOP2 の機能解析では、昨年製したコヒーシンや制御タンパク質とトポイソメラーゼ 2 の欠損を組み合わせた細胞株を樹立し、ループ形成において TOP2 がコヒーシンの機能に寄与することを明らかにした。これらの成果を積み重ねることにより、私は、TOP2 のゲノム DNA 構造における役割の一端を解明することを目的として研究を推進している。

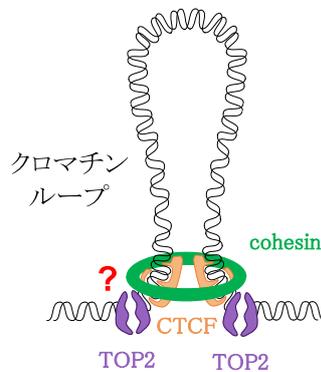


図1.トポイソメラーゼ2はクロマチンに作用する
コヒーシンとCTCFによって結合されたループアンカー