東北大学
TOHOKU UNIVERSITY

Press Release

2020 年 11 月 17 日

報道機関　各位

東北大学多元物質科学研究所

DNA 結合タンパク質は DNA 上でのタンパク質渋滞をすり抜けて移動できる

【発表のポイント】

・DNA 結合タンパク質 Nhp6A [注1)]が DNA 上で 3 種類の DNA 結合タンパク質をすり抜けて移動できることを発見

・DNA 上にタンパク質渋滞を起こし、DNA 結合タンパク質の DNA 上での動きを単分子レベルで追跡

【概要】

DNA 結合タンパク質は、細胞内にある DNA の中から結合すべき標的部位を探索し、そこに結合して機能を発揮します。DNA 上に他の DNA 結合タンパク質がいない場合、DNA 結合タンパク質は DNA に沿って自由に移動できます。しかし、細胞内では、様々な DNA 結合タンパク質が DNA に結合し、DNA 上で渋滞が起こります。では、このタンパク質渋滞時に、DNA 結合タンパク質はどのように DNA 上で働くのでしょうか？

東北大学多元物質科学研究所の鎌形清人准教授とカリフォルニア大学ロサンゼルス校の Reid C. Johnson 教授らの研究グループは、DNA 結合タンパク質が DNA 上のタンパク質渋滞をすり抜けて DNA に沿って移動できることを発見し、その仕組みを解明することに成功しました。

本成果は、遺伝子治療などで使われるであろう「ゲノム編集 DNA 結合タンパク質」の機能向上などに役立つと期待されます。

本研究は、科学研究費助成事業の支援を受けて実施され、2020 年 11 月 4 日に英国科学誌 Nucleic Acids Research に掲載されました。

【研究背景】

DNA 結合タンパク質は、細胞内にある DNA の中から結合すべき標的部位を探索し、そこに結合して機能を発揮します。DNA 上に他の DNA 結合タンパク質がいない場合、DNA 結合タンパク質は DNA に沿って自由に移動できます。ここで、DNA 結合タンパク質を車、DNA を道路に例えてみましょう。実際の細胞内では、様々な DNA 結合タンパク質が DNA に結合しているため、道路はたくさんの車で込み合い、渋滞が起こります。では、このタンパク質渋滞時に、DNA 結合タンパク質はどのように DNA 上で働くのでしょうか？

【研究の成果】

研究グループは、3 種類の DNA 結合タンパク質（Fis [注2], Nhp6A, HU [注3]）を用いて DNA 上に渋滞を引き起こし、蛍光修飾した Nhp6A の動きを、単分子蛍光顕微鏡を用いて追跡しました（Fig. 1）。観察したい DNA 結合タンパク質のみを蛍光修飾することで、単分子レベルでの観察が可能になります。Nhp6A が DNA 上を移動する距離を計測し、隣接する渋滞タンパク質間の距離と比較しました。その結果、Nhp6A は、隣接する渋滞タンパク質間の何倍もの距離を DNA に沿って移動できることが分かりました。これは、Nhp6A が、DNA 上で渋滞している DNA タンパク質をすり抜けていると考えられます。使用した渋滞タンパク質 Fis, Nhp6A, HU は、立体構造、大きさ、DNA との結合様式が異なりますが、Nhp6A はこの 3 種類の DNA 結合タンパク質をすり抜けることも明らかとなりました。さらに、粗視化分子動力学シミュレーションによって、Nhp6A は、特定の構造をとらない天然変性領域で DNA に結合しながら、渋滞を引き起こすタンパク質の脇をすり抜けていることが分かりました（Fig. 2）。言い換えれば、Nhp6A は、バイクのように車の渋滞の脇をすり抜けることができると考えられます。以上より、DNA 結合タンパク質が DNA 上でのタンパク質渋滞をすり抜ける現象を発見し、その仕組みを解明することに成功しました。今後、得られた知見は、遺伝子治療などで使われるであろう「ゲノム編集 DNA 結合タンパク質」の機能向上などに役立つと期待されます。

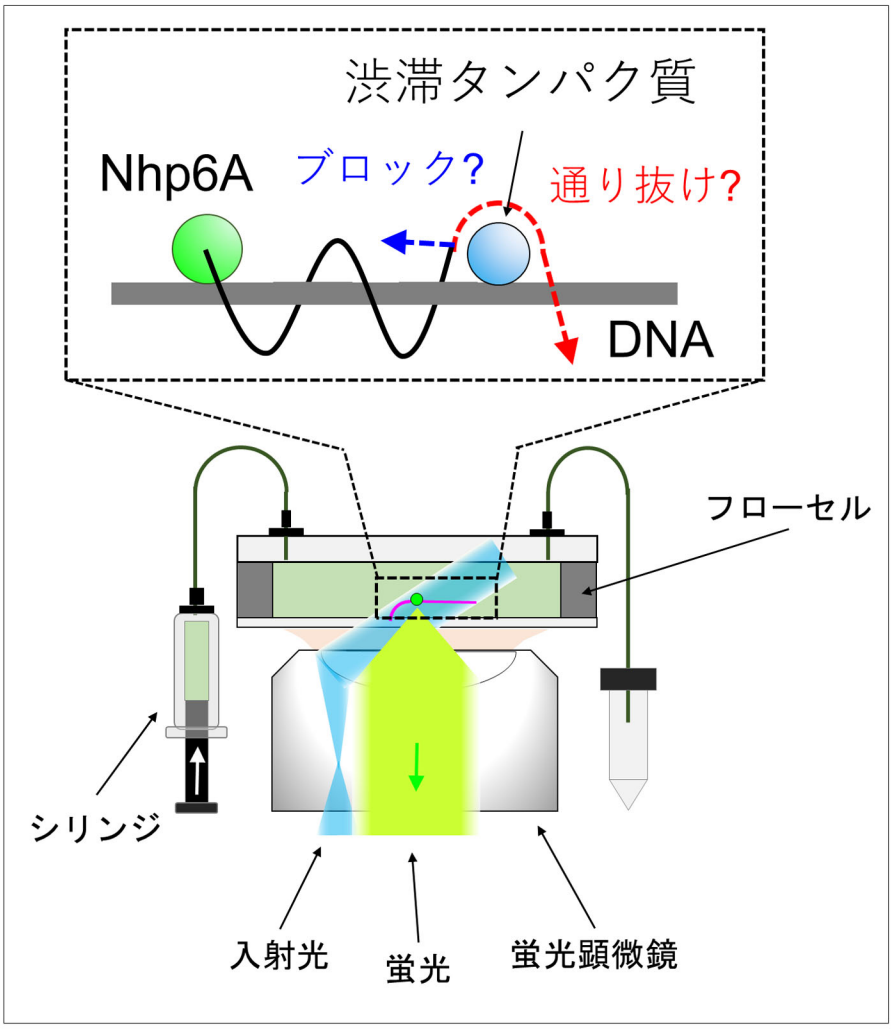

Fig.1　DNA 結合タンパク質の DNA 上での動きの単分子計測。蛍光顕微鏡にフローセルを設置し、488 nm のレーザー光でフローセル内の DNA 結合タンパク質 Nhp6A を照明し、蛍光を検出します。渋滞を引き起こす DNA 結合タンパク質（渋滞タンパク質、青色の丸）を DNA（灰色の棒）上に配置し、Nhp6A（緑色の丸）が渋滞タンパク質をブロックするか、通り抜けるかを検証しました。原著論文の図 1 を改変し、転載しました。

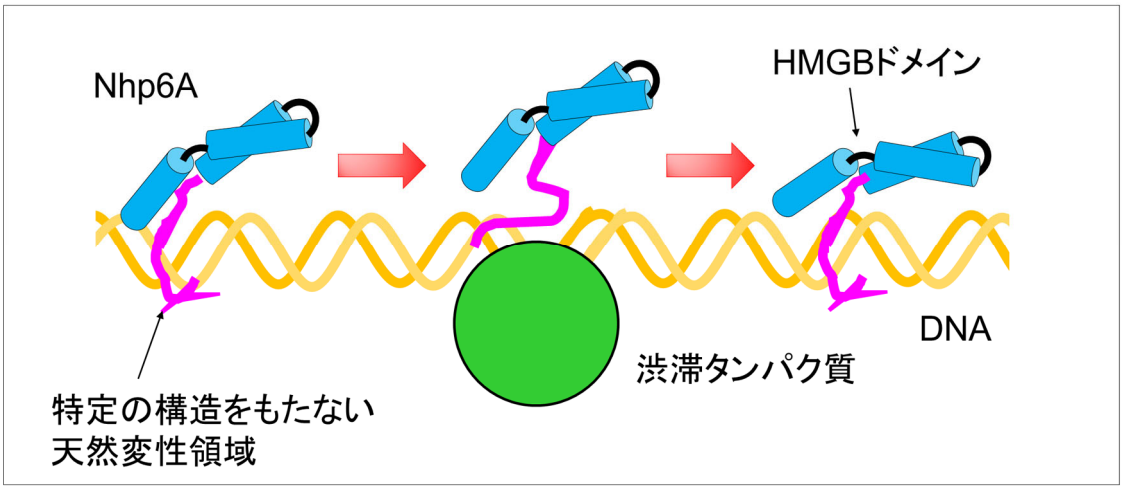

Fig.2　Nhp6A が DNA 上で渋滞タンパク質をすり抜ける運動の模式図。Nhp6A は、特定の構造をもたない天然変性領域（ピンク）で DNA（オレンジ）につかまり、渋滞タンパク質（緑）の脇をすり抜ける。原書論文のデータを参考に、模式図を作成した。

【論文情報】

題目：The HMGB chromatin protein Nhp6A can bypass obstacles when traveling on DNA

著者：Kiyoto Kamagata[1,2,3]*, Kana Ouchi[1,2], Cheng Tan[4], Eriko Mano[1], Sridhar Mandali[5], Yining Wu[1,3], Shoji Takada[6], Satoshi Takahashi[1,2,3], and Reid C. Johnson[5,7]*

所属：[1] 東北大学　多元物質科学研究所, [2] 東北大学大学院　生命科学研究科,[3] 東北大学　理学部化学科, [4] 理化学研究所　計算科学研究センター, [5] カリフォルニア大学ロサンゼルス校 デビッドゲフィン医学部, [6] 京都大学　理学研究科生物科学専攻, [7] カリフォルニア大学ロサンゼルス校 分子生物学研究所

雑誌：***Nucleic Acids Research*** 48, 10820-10831 (2020)
URL：https://academic.oup.com/nar/article/48/19/10820/5913292
DOI：10.1093/nar/gkaa799

【用語解説】

注１）DNA 結合タンパク質 Nhp6A

Nhp6A は、酵母のタンパク質で、HMGB ドメインと呼ばれる構造領域と特定の構造をもたない天然変性領域を使い、DNA に結合します。Nhp6A は、DNA への結合に伴い DNA を曲げ、DNA ループ構造をつくり、他の DNA 結合タンパク質の機能を補助します。

注２）DNA 結合タンパク質 Fis

Fis は、大腸菌のタンパク質で、ヘリックス―ターン―ヘリックスモチーフと呼ばれる構造領域を使い、DNA に結合します。Fis も、DNA への結合に伴い DNA を曲げ、他の DNA 結合タンパク質の機能を補助します。

注３）DNA 結合タンパク質 HU

HU は、大腸菌のタンパク質で、β アームと呼ばれる構造領域を使い、DNA に結合します。HU も、DNA への結合に伴い DNA を曲げ、他の DNA 結合タンパク質の機能を補助します。

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学多元物質科学研究所

准教授　鎌形 清人（かまがた　きよと）

電話： 022-217-5843

Email：kiyoto.kamagata.e8@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学多元物質科学研究所　広報情報室

電話： 022-217-5198

E-mail：press.tagen@grp.tohoku.ac.jp