

27J-am01

細胞の頑強性を生み出すヒストン"Modification web"

○中林 悠¹, 関 政幸¹, 堀越 正美² (¹東北医薬大薬,²東大分生研)

真核生物の DNA 介在反応制御にはヒストン (H2A, H2B, H3, H4) の修飾が関わることが示され、ヒストン修飾が下流反応を一義的に規定する「ヒストンコード仮説」が提唱された。本仮説が正しければ、ヒストン修飾の消失により下流反応が脆弱化し、生体機能の破綻が起りやすくなるはずである。しかしながら、テイル修飾部位に点変異を導入した酵母は、増殖能への顕著な影響は観察されず、ヒストンコード仮説では説明できない頑強性を示した。ヒストン修飾間の制御関係が頑強なネットワーク構造で形成されているといった“Modification web theory”を数学的に証明した。本発表では、この頑強性を支える具体的な修飾間関係において、個々の修飾がどの修飾と関係性を持つのか、細胞の生存を支える頑強性がどのように発揮されるのかを解析した。

修飾ネットワーク構造を簡素化して解析する戦略を取った。出芽酵母の各種ヒストンテイル欠損株を作製し、多数の修飾部位を同時に消失させ、修飾ネットワーク構造を縮小させた状態を生み出すことを試みた。その中で、ヒストン H4 の 1-20 残基の欠損株が致死性を示し、1-16 残基の欠損株は増殖能が顕著に悪化するものの、生存可能であったため、H4(1-16)欠損株は生死の境目まで修飾ネットワーク構造が縮小したと推定できた。そこで、H4(1-16)欠損株に、更に H3 テイル修飾部位に点変異を導入し、修飾ネットワーク構造を破綻させる解析を試みた。本発表では、H4(1-16)欠損及び H3 点変異を施した酵母株を用いた解析結果を示し、“Modification web theory”に基づく細胞の頑強性を支える具体的な仕組みを議論する。