

## 大腸菌染色体のコピー数を制御するメカニズムを解明 ——DNA複製開始を活性化するシステムのフィードバック制御——

### ポイント

- ① 細胞が生命を維持し子孫を残すには、染色体を1回だけ複製して正確に2倍化することが必要。これにより細胞分裂したあと染色体コピー数が元にもどる。しかしながら複製を1回だけに制御するメカニズムはまだよく理解されていない。
- ② 大腸菌の複製開始タンパク質 DnaA を活性化するシステムが自律的なフィードバック機構をもつことを初めて解明した。つまり、活性化した DnaA タンパク質によって、このシステムが機能抑制される。もしこの機構がはたらかないと過剰な複製が起こる。
- ③ 細胞が増殖し生命を維持するための基本原理の理解に加え、自律的な人工細胞の創成や新規な抗菌剤の開発の基礎となることが期待される。

### 概要

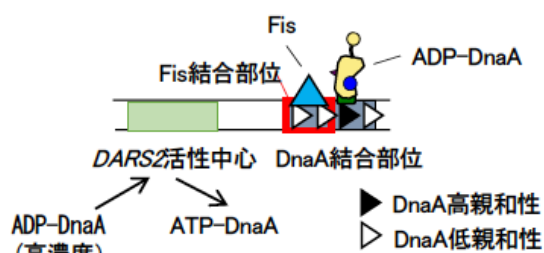
細菌からヒト細胞まで大体の細胞では染色体のコピー数が厳密に決まっています。これは遺伝子が適切に働くため、また、ゲノムを子孫へ伝達するために極めて重要なことです。染色体のコピー数は、染色体の複製を適切に制御することによって保たれます。つまり、細胞分裂の前に、染色体の複製が正確に1回だけ起こるので、染色体コピー数が正確に2倍化します。よって、細胞分裂後に染色体コピーはまた元に戻ります。「染色体の複製が1回だけ起こる」のは、染色体の複製の「開始反応」が正確に1回だけ起こるように制御されているからです（染色体複製の1回性）。しかし、この制御のメカニズムはまだよくわかっていません。

九州大学大学院薬学研究院の片山 勉教授らのグループは、大腸菌の染色体複製の1回性を保つため、複製の開始反応を進めるタンパク質 DnaA の活性化システムがフィードバック制御されていることを初めて解明しました。大腸菌の複製開始タンパク質 DnaA は ATP 結合型 (ATP-DnaA) となって、染色体 DNA の複製起点で高次な複合体を形成します。その複合体は、複製起点 DNA の構造変化をもたらして、複製開始反応を進めます。細胞内には不活性な ADP 結合型 DnaA タンパク質 (ADP-DnaA) が多量に存在しており、適切なタイミングで活性がある ATP-DnaA に変換されます。しかしながら、ATP-DnaA が過剰につくられると、過剰な複製開始反応を起こし、染色体複製の1回性が破綻します。

ADP-DnaA を ATP-DnaA に変換する反応を主に進める因子は *DARS2* という染色体の DNA 因子です。*DARS2* には、ADP-DnaA に加え、DNA 結合タンパク質である Fis と IHF とが結合して複合体を形成します。この複合体 (*DARS2*-IHF-Fis) が、ADP-DnaA から ADP を解離して ATP-DnaA に変換します。IHF や Fis は多様な遺伝子の調節因子として働きますが、特に Fis は細胞が増殖している期間に多量に存在します。今回、ATP-DnaA の割合があるレベルまで達すると、*DARS2* の Fis 結合部位に ATP-DnaA が結合して、Fis と *DARS2* との結合を阻害することが解明されました。つまり、ATP-DnaA の割合が複製開始を適切に進めるレベルまで達すると *DARS2* の機能が自動的に抑制される、ということが解明されたのです。実際、Fis の結合が阻害されないような *DARS2* の変異体では過剰な複製開始が起こるようになりました。この制御は ATP-DnaA の割合が十分に上がると *DARS2* の機能を阻害するという負のフィードバックシステムということが出来ます。複製開始後は ATP-DnaA の ATP 加水分解が徐々に進むのでやがて再び ADP-DnaA が多量となります。そして細胞分裂が起こり、*DARS2* は再び Fis と結合できるようになるのでしょう。

本研究は、細胞増殖における生命の原理を理解するため本質的に重要な分子メカニズムを解明したものです。またゲノム解析から *DARS2* は病原菌を含む多くの細菌種に存在すると思われるので新たな抗菌剤の開発にも有用となるでしょう。

### 複製開始前



ADP-DnaAは高親和性部位にのみ結合。  
Fisが結合できる。  
↓  
DARS2活性化  
↓  
ATP-DnaA蓄積

### 複製開始/直前直後



ATP-DnaAが蓄積すると低親和性部位にも  
結合して複合体となる。  
↓  
Fis結合が阻害  
↓  
DARS2が不活性化

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP20H03212, JP17H03656, JP21K19233）の助成を受けたものです。

### 【論文情報】

掲載誌：Nucleic Acids Research

タイトル：Negative feedback for *DARS2*-Fis complex by ATP-DnaA supports the cell cycle-coordinated regulation for chromosome replication.

著者名：Kenya Miyoshi, Yuka Tatsumoto, Shogo Ozaki, Tsutomu Katayama.

DOI： <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1171>

### 【参照】

九州大学\_研究成果「ゲノム DNA 複製開始を制御する新規 DNA 因子の発見」

<https://www.kyushu-u.ac.jp/f/1284/2009-04-24.pdf>

九州大学\_研究成果「染色体 DNA の複製開始複合体の精密構造が初めて見えるように」

[https://www.kyushu-u.ac.jp/f/29347/16\\_11\\_29.pdf](https://www.kyushu-u.ac.jp/f/29347/16_11_29.pdf)

九州大学薬学研究院\_研究成果「複製開始複合体の分子機構」

[https://www.phar.kyushu-u.ac.jp/research/view.php?S\\_Publ\\_Year=2017&word=&page=1&B\\_Code=399](https://www.phar.kyushu-u.ac.jp/research/view.php?S_Publ_Year=2017&word=&page=1&B_Code=399)

九州大学薬学研究院\_研究成果「*DARS2*による DnaA 再活性化の分子機構」

[https://www.phar.kyushu-u.ac.jp/research/view.php?S\\_Publ\\_Year=2019&word=&page=1&B\\_Code=474](https://www.phar.kyushu-u.ac.jp/research/view.php?S_Publ_Year=2019&word=&page=1&B_Code=474)

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院薬学研究院 教授 片山 勉 (カタヤマ ツトム)

TEL : 092-642-6641 FAX : 092-642-6646

Mail : katayama@phar.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp