OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Dot1-dependent Histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double strand breaks in the absence of Histone H3K4 methylation in Saccharomyces cerevisiae
Author(s)	Bani, Ismail Mohammad
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52301
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Mohammad A. A. Bani Ismail)

Title

Dot1-dependent Histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double strand breaks in the absence of Histone H3K4 methylation in Saccharomyces cerevisiae

Dot1に依存したヒストンH3リジン79のメチル化は出芽酵母のヒストンH3リジン4不在時に減数分裂期特異的DNA２重鎖切断を促進する

Absract of Thesis

In Eukaryotes, histone modifications play fundamental roles in regulating many cellular events during meiosis. Previous reports have shown a major role of the Set1-dependent histone H3K4 methylation during meiosis, in particular the initiation of meiotic recombination. Furthermore, other studies have shown roles of the Dot1-dependent histone H3K79 methylation in controlling the recombination checkpoint during meiosis. In this study, I analyzed the meiotic phenotype in mutants of the *DOT1* and *SET1* genes and also mutants of the histones H3K4 and H3K79. I confirmed the role of Set1-dependent H3K4 methylation in the formation of double strand breaks (DSBs), particularly for the initiation of meiotic recombination. Further, I identified a new role for Dot1-dependent H3k79 methylation in DSB formation in the absence of Set1-dependent H3K4 methylation. Moreover, I found that both Set1 and Dot1 control the formation of a meiosis-specific chromosome structure, the synaptonemal complex (SC). Importantly, Set1-dependent H3K4 methylation seems to modulate SC formation through the proper assembly of chromosome axes.

DSBs trigger DNA damage response mediated by Tel1/ATM and Mec1/ATR checkpoint kinases. The exact mechanisms by which these kinases are activated remain elusive. Here I present results on roles of Dot1-dependent H3K79 methylation in controlling signaling un-processed DSBs during defective recombination such as in

the *rad50S* mutant, in which unprocessed DSBs accumulate and induce Tel1/ATM activation. Importantly, I showed that the histone H3K79 methylation mark might promote the activation of the Tel1/ATM leading to checkpoint activation, i.e., Hop1 phosphorylation. In conclusion, results described in this thesis confirm critical roles of histone modifications in regulating meiotic events such as chromosome functions.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	(Mohammad Bani Ismail)	
論文審査担当者	(職)	氏　名
	主 査　教 授	篠原　彰
	副 査　教 授	滝澤　温彦
	副 査　教 授	田嶋　正二
	副 査　准教授	篠原　美紀

論文審査の結果の要旨

減数分裂は生殖細胞を作り出す過程である。その過程で細胞は一度の複製を終えた後、二度の連続的な分裂により二倍体から一倍体の配偶子を形成する。減数分裂期組換えは減数第一分裂前期に起こる。組換えは減数分裂特異的にDNA２重鎖切断（Double-strand break; DSB）によって誘発され、DSB形成は染色体レベルで形成頻度や場所が厳密な制御を受けている。その、制御の仕組みにはヒストン修飾の中でもヒストンH3K4メチル化が大切な役割を果たしているが，それ以外のエピジェネテックな制御については不明な点が多い。

本申請研究では、ヒストンH3K79のメチル化に関わるDot1タンパク質の減数分裂期の機能と、ヒストンH3K4のメチル化に関わるSet1タンパク質との関係についての研究を行った。その結果、Dot1タンパク質によるヒストンH3K79のメチル化が減数分裂期のDSB形成に必要であること、特にSet1タンパク質によるヒストンH3K4のメチル化が不在の時に大切な機能を有することを明らかにした。加えて、Dot1タンパク質が減数分裂期特異的AAA+ ATPase Pch2タンパク質と同じ径路で、減数分裂期の組換えチェックポイントに機能すること、特に、この径路の中心的なキナーゼであるTel1/ATMの活性化に重要であることを明らかにできた。これらの発見は，ヒストン修飾などのエピジェネテックな修飾がさまざまなレベルで減数分裂期組換えとその制御に関わることを明らかにした上で新規性が高い。

本申請研究により、減数分裂期のヒストン修飾に新しい機能を同定できた。今後の進展により、当該分野での研究の発展も大きく期待できる成果と言える。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。」