OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Dynamic change of the CENP-C-centromere interaction is regulated by CDK1
Author(s)	渡邉, 励人
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/82345
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　渡邉　励人　）	
論文題名	Dynamic change of the CENP-C-centromere interaction is regulated by CDK1 (CDK1により制御されるCENP-C-セントロメア相互作用のダイナミックな変化)

論文内容の要旨

To maintain correct genetic information, the genome should be certainly replicated and equally segregated into daughter cells through the cell cycle progression. The kinetochore is essential structure for faithful chromosome segregation during mitosis. To form a functional kinetochore, constitutive-centromere-associated-network (CCAN) proteins are assembled on the centromere chromatin that contains centromere-specific histone H3 variant, CENP-A. CENP-C-a CCAN protein-directly interacts with the CENP-A containing nucleosome (CENP-A nucleosome) to nucleate the kinetochore structure. As CENP-C is a hub protein for kinetochore assembly, it is critical to address how the CENP-A-CENP-C interaction is regulated during the cell cycle progression. To address this question, I investigated the CENP-C C-terminal region including a conserved CENP-A-binding motif in both chicken and human cells, and found that CDK1-mediated phosphorylation of CENP-C facilitates its binding to CENP-A *in vitro* and *in vivo*. I observed that the CENP-A binding is related to CENP-C kinetochore-localization and functions during mitosis in chicken DT40 cells. We also demonstrated that the CENP-A-CENP-C interaction is critical for long-term viability in human RPE-1 cells. These results provide deeper insights into protein-interaction network plasticity in centromere proteins during cell cycle progression.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　渡邉　励人　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主 査	教授	深川　竜郎
副 査	教授	平岡　泰
副 査	教授	廣瀬　哲郎
副 査	教授	立花　誠

論文審査の結果の要旨

正常な染色体の分配には、染色体のセントロメア領域に形成されるキネトコアと呼ばれるタンパク質複合体が、紡錘体微小管と結合して染色体を娘細胞まで牽引することが必要である。キネトコアタンパク質のCENP-Cは構成的にセントロメアの局在するタンパク質であり、セントロメアを構成する特異的ヒストンであるCENP-Aと結合することから、細胞周期を通じて安定にCENP-CとCENP-Aが結合していると考えられていた。しかしながら、CENP-AとCENP-Cの結合がダイナミックに変化することが近年明らかにされ、その制御機構は大変興味深い。渡邉励人氏は、ニワトリDT40細胞を材料としてその制御機構の解明を目指した。渡邊氏は、CENP-Cが細胞分裂期にリン酸化されることに注目し、CENP-Aとの結合を制御するCDK１によるリン酸化部位を同定した。このリン酸化部位をアラニンに置換したCENP-C変異体は、CENP-Aへ結合が低下し、細胞内でのセントロメア局在も減少することを示した。しかし、この変異を持つ完全長のCENP-Cを発現する細胞の染色体分配は、正常に起こった。これは、他のタンパク質であるCENP-TがCENP-Cの機能を相補している可能性を考え、CENP-Tの機能を部分的に抑えた細胞でリン酸化部位CENP-C変異体が機能しないことを明らかにした。さらに、このリン酸化制御がヒト細胞でも保存されていることも明らかにした。これらの結果は、これまで不明であったCENP-CとCENP-Aの結合制御機構および結合の生物学的意義を明らかにした新規の知見である。よって、本論文は、博士の学位を授与するに値するものと認められる。