



Title	Analysis for the CCAN dependent CENP-A incorporation
Author(s)	曹, 静暉
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/96341
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (曹静暉)	
論文題名	Analysis for the CCAN dependent CENP-A incorporation (CCANに依存するCENP-Aの導入に関する解析)
論文内容の要旨	
<p>The functional centromere plays a critical role in ensuring chromosome stability during cell division, primarily governed by epigenetic mechanisms. A key epigenetic marker, CENP-A (Histone H3 variant), is exclusively present in nucleosomes at the centromere region. These CENP-A nucleosomes serve as a crucial platform for recruiting inner kinetochore proteins (CCAN) throughout the cell cycle, while the CCAN recruit microtubule binding outer kinetochore proteins (KMN network) during the M phase. This orchestrated process ensures the proper attachment of microtubules and the equal distribution of sister chromatids into daughter cells.</p> <p>Remarkably, we made a discovery where new centromeres could be induced ectopically, and CENP-A could be recruited by CCAN, in addition to known CENP-A incorporation machinery components such as HJURP and Knl2. To investigate this intriguing phenomenon, we employed the ectopic tethering assay in combination with the auxin-inducible degron (AID)-based protein knockout method. Our findings revealed that tethering CENP-C or CENP-I resulted in the incorporation of CENP-A at a non-centromeric locus, even in the absence of Knl2. Additionally, we observed that CENP-C co-immunoprecipitated with HJURP independently of Knl2.</p> <p>Based on these results, we propose a mechanism wherein CENP-C can recruit CENP-A through direct binding to HJURP, leading to the formation of artificial new centromere. While Knl2-HJURP predominantly contributes to the deposition of new CENP-A into centromeres, our findings suggest that CENP-C or CENP-I possess CENP-A recruitment activity independent of Knl2 for artificial new centromere formation in chicken DT40 cells.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (CAO JINGHUI ソウ セイキ)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	深川 竜郎
	副 査	教授	立花 誠
	副 査	教授	廣瀬 哲郎
	副 査	准教授	岡本 浩二
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>染色体の分配に必須であるセントロメアの場所は、DNA配列によって規定されるのではなく、エピジェネティックな機構で規定される。そのエピジェネティックなマーカーがヒストンH3バリエーションのCENP-Aである。したがって、CENP-Aが取り込まれる場所がセントロメアとなるために、CENP-Aがどうやってクロマチン領域に取り込まれるかを解明することは、細胞分裂機構を理解するために極めて重要な課題と言える。Cao氏はこの問題に対して、タンパク質を非セントロメア領域に異所局在させるシステムと各種タンパク質のノックアウト細胞を組み合わせ、取り組んだ。その結果、CENP-CやCENP-Iというタンパク質がCENP-Aの取り込みに関与することを示した。そして、このCENP-CやCENP-Iに依存したCENP-Aの取り込みが、これまで知られていたKnl2を含むMis18 複合体に依存したCENP-A取り込み経路とは独立に働くことを示した。これは、CENP-Aの取り込みの新しい経路の発見であり、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、論文は、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添える。</p>			