

# Chemical acetylation of mitochondrial transcription factor A occurs on specific lysine residues and affects its ability to change global DNA topology

方, 圓

<https://hdl.handle.net/2324/4110453>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : (c) 2020 Elsevier B.V. and Mitochondria Research Society. All rights reserved.

氏 名：方 圓

論 文 名：Chemical acetylation of mitochondrial transcription factor A occurs on specific lysine residues and affects its ability to change global DNA topology

(化学的アセチル化ミトコンドリア修飾はミトコンドリア転写因子 A の特定のリジン残基におき、その DNA トポロジー変化させる能力に影響を与える)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

ミトコンドリアにおいて化学的アセチル化（非酵素的アセチル化）がおきることが提唱されている。ミトコンドリア転写因子 A (TFAM、あるいは mtTFA) は、ミトコンドリアの転写開始因子であるだけでなく、ミトコンドリアゲノム全体を覆う、ミトコンドリア核様体の主要タンパク質でもある。動物組織や培養細胞を用いた研究で TFAM がアセチル化されていることが報告されている。そこで本研究では、インビトロ実験手法を用いてヒト TFAM の特性、TFAM アセチル化のメカニズム、さらに TFAM がアセチル化によって受ける影響を研究した。3段階のカラムクロマトグラフィーを用いて高度に精製した組換えヒト TFAM とミトコンドリア DNA の小型モデルとしての 3 キロ塩基対の環状 DNA を用いて、TFAM と DNA の量的な関係性、そして、TFAM のアセチル化修飾によって TFAM と DNA の総体的な相互作用がどのような影響を受けるのか、また、制御されるのかを解析した。まずインビトロ DNA-Unwinding アッセイ法を用いて、TFAM が環状 DNA をほどく活性がトポイソメラーゼ I 存在下で TFAM と DNA の量比に厳密に左右されることを示した。次に、アセチルコエンザイム A を用いて TFAM に対してインビトロで化学的アセチル化修飾を施し、質量分析法を用いてアセチル化部位を同定したところ、特定の 6 箇所のリジン残基に対するアセチル化が優先的におきることを見出した。これらのアセチル化されたリジン残基はヒト培養細胞から精製した TFAM で報告された 4 箇所のアセチル化部位を含んでいた。このことは、化学的アセチル化修飾が生体内での TFAM のアセチル化に重要な役割を果たしている可能性を初めて示したことになり、重要である。さらに、TFAM に対するアセチル化修飾は TFAM の DNA 結合能には明確な影響を与えない一方で、TFAM の DNA をほどく能力を弱めることを見出した。これらの結果を総合して、私は、生体内で TFAM に対する化学的アセチル化修飾により、ミトコンドリア DNA のトポロジーが変化してミトコンドリア DNA のコピー数や遺伝子発現が調節されるのではないかという可能性を提唱することができた。