

G4 含有プロモーターを制御する人工転写因子の開発

(静大院理¹・静岡大理²) ○苅米 倭¹・山梨 舞子²・大吉 崇文^{1,2}

Development of artificial transcription factor regulating G4-containing promoter (¹Graduate School of Science, Shizuoka University, ²Faculty of Science, Shizuoka University) ○Yamato Karikome,¹ Maiko Yamanashi,² Takanori Oyoshi^{1,2}

G-quadruplex (G4) forming-DNA sequences enrich in promoter region and G4 binding small molecule to inhibit transcription of them have been developed. However, the molecule to promote the transcription from each promoter with G4 has not been reported. The G4 specific binding protein is useful to develop the G4 binding molecules for regulating the transcription. In order to develop the G4-binding molecule to activate the transcription from G4-containing promoter, we conjugate a transcriptional activation domain and a G4DNA binding protein. Especially, we use novel G4DNA binding protein which is developed from TLS/FUS and VP16 which is transcriptional activator. When VP16-RGGF was highly expressed in human cells, transcriptional was activated in each promoter with G4. In result, we found that artificial G4DNA binding proteins activated their transcriptions from each promoter with G4 (Fig. 1)

Keywords : *G-quadruplex; Oncogene; Artificial transcription factor; Gene expression; Transcriptional control*

グアニン四重鎖(G4)構造形成配列は多くのプロモーター配列に存在することが報告されており、この G4 による転写を抑制する G4 結合性小分子の開発が行われている¹⁾。しかし、G4 を含むプロモーターからの転写を活性化させる分子はほとんど報告されていない。そこで我々は、G4 をプロモーターにもつ特定の遺伝子の転写を活性化させるために、G4DNA 結合タンパク質と転写活性化領域を融合させた人工転写因子の開発を目的とした。この G4 結合タンパク質として、当研究室で既に G4DNA に特異的に作用することが報告されている TLS/FUS の RGG 領域を基にした RGGF タンパクを用いることとし、転写活性化領域としては単純ヘルペスウイルスの転写活性化因子である VP16 を用いることとした^{2,3)}。

VP16 の転写活性化領域を RGGF に融合させた VP16-RGGF をヒト細胞に高発現させたとき、G4 含有プロモーターを持つ遺伝子において、転写が活性化されていることが確認できた。これらの結果より RGGF と転写活性化領域を融合したタンパク質は転写を活性化することが分かった (図 1)。

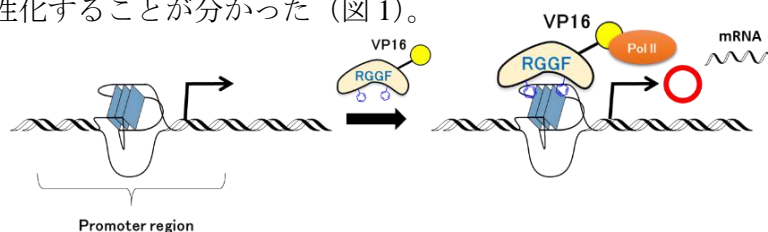


図 1 : 人工転写因子による転写活性化モデル

1) *Nucleic Acids Res.* **2007**, 35, 406-413., 2) *ACS. Chem. Biol.* **2015**, 10, 2564-9.

3) *Nat. Biotechnol.* **2003**, 21, 275-80