

ヒストンテールによるクロマチンの動態制御 Regulation of chromatin dynamics by histone tail

胡桃坂仁志^{1,*}, 堀越直樹¹¹早稲田大学理工学術院

〒162-8480 東京都新宿区若松町 2-2 早稲田大学先端生命医科学センター

1 はじめに

真核生物において、ゲノム DNA はタンパク質と結合し、クロマチンと呼ばれる高次構造体として細胞核内に収納されている。さまざまな要因によってクロマチン構造はダイナミックに構造変化し、その結果、DNA の転写、複製、修復、組換えなどの DNA の機能発現や、正確な染色体の均等分配などが制御されている。したがって、遺伝情報の発現・維持・継承は正確なクロマチンの動態制御によって保証されている。クロマチンの機能単位は、ヌクレオソームである。ヒストン(H2A、H2B、H3、H4)は、それぞれ 2 分子ずつが会合することでヒストン 8 量体を形成する。ヌクレオソームでは、ヒストン 8 量体の周りに DNA がおよそ 2 回転巻きついている。

クロマチンの高次構造を決定する要因として、主要型ヒストンの亜種である“ヒストンバリエント”やヒストンの N 末端および C 末端に存在する“ヒストンテール”が重要視されている。筆者らはヒストンバリエントがヌクレオソーム構造に変化を与え、その結果、さまざまな DNA 機能発現に関与していることを明らかにしてきた[文献 1-5]。また、ヒストンテールはさまざまな翻訳後修飾を受ける領域であり、修飾を受けることでクロマチン構造を変化させることが示唆されている。しかし、テール領域がヌクレオソーム構造に与える効果について未だはっきりと分かっていない。本研究では、ヒストンテールによるクロマチン構造変動の構造基盤を明らかにすることを目的とし、ヒストンテールを欠損したヒストンを用いてヌクレオソームを再構成し、X 線結晶構造解析を行った。この成果は FEBS Open Bio 誌に掲載された[成果 1]。

2 実験

まず、ヒストンテールを欠損したテールレスヒストン (tH2A、tH2B、tH3.1、tH4) をデザインし、大腸菌を用いたリコンビナントタンパク質として精製した。テールレスヒストンと全長ヒストンを用いて、各テールレスヒストンを含む 4 種類のヒストン 8 量体を再構成した。各ヒストン 8 量体と 146 塩基対の

DNA を混合し、ヌクレオソームを再構成した。精製した各テールレスヒストンを含むヌクレオソームを用いて結晶化を行い、得られた単結晶を用いて X 線結晶構造解析を行った。また、生化学的解析を行い、構造安定性などに関する情報を得た。

3 結果および考察

まず、テールレスヒストンを含む 4 種類のヌクレオソームを高純度に精製した。各テールレスヒストンを含むヌクレオソームを用いて熱安定性試験を行った。その結果、tH2A あるいは tH4 を含むヌクレオソームは通常のヌクレオソームと同程度の熱安定性を示したが、tH2B あるいは tH3 を含むヌクレオソームの熱安定性が低下することが明らかになった。このことから、H2B および H3 のテール領域がヌクレオソームの構造安定性に重要であることが示唆された。H2B および H3 のテール領域によるヌクレオソームの安定化のメカニズムを明らかにするために、X 線結晶構造解析によって立体構造を決定した。構造解析の結果、H2B および H3 のテールを欠損させることにより、テール領域だけでなく、非テール領域であるヒストンコア領域と DNA との相互作用も低下することが明らかとなった。

4 まとめ

ヒストンテールが高次クロマチン構造形成に重要であることは示唆されているが、その詳細なメカニズムは未だよく分かっていない。ヒストンテールにおける翻訳後修飾を目印として核内タンパク質が集積し、その結果クロマチン構造が変化するというモデルが提唱されている一方で、テール自体が高次クロマチン構造形成において重要な役割を果たしていることも示唆されている。本研究によって、ヒストンテールはテール領域だけでなく、ヒストンコア領域と DNA との相互作用にも重要であることが初めて明らかになった。本実験における結果は、クロマチン動態制御機構の解明において重要な知見となると考えられる。

謝辞

X 線解析実験を行うにあたり、ご協力くださった PF のスタッフの方々に深くお礼申し上げます。

参考文献

- [1] H. Tachiwana *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 10454-10459 (2010).
- [2] H. Tachiwana *et al.*, *Nature* **476**, 232-235 (2011).
- [3] Y. Arimura *et al.*, *Sci. Rep.* **3**, 3510 (2013).
- [4] N. Horikoshi *et al.*, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **69**, 2431-2439 (2013).
- [5] T. Urahama *et al.*, *Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.* **70**, 444-449 (2014).

成果

- [1] W. Iwasaki *et al.*, *FEBS Open Bio* **3**, 363-369 (2013).

* kurumizaka@waseda.jp