

## ヒストンシャペロン TAF-I の結晶構造解析

千田俊哉<sup>1</sup>、武藤真祐<sup>2</sup>、千田美紀<sup>3</sup>、鈴木亨<sup>4</sup>、永井良三<sup>4</sup>、堀越正美<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>産総研・BIRC、<sup>2</sup>東大・分生研、<sup>3</sup>JBIC・JBIRC、<sup>4</sup>東大・医)

総延長 1m に及ぶゲノム DNA は生体内でヒストン蛋白質と結合し、染色体と呼ばれる高次構造体を形成することで直径 1 $\mu$ m に満たない「核」に収納されている。そのため、染色体 DNA からの遺伝子発現制御機構の解明には染色体構造の特定の領域だけを一時的にほどく仕組みを解明する必要がある。しかし、DNA と転写因子で説明された裸の DNA からの転写調節機構と比較して、DNA・転写因子・ヒストン・その制御因子という様にコンポーネントが増加して反応が複雑化したことから、従来の生化学的解析のみによる染色体 DNA からの転写調節機構の解明は限界に突き当たっていた。近年、染色体 DNA からの転写制御の異常が癌・白血病・エイズなどの様々な病気を引き起こすことなどが明らかにされ、染色体 DNA からの転写調節機構の解明が医療産業面への応用可能性という点で極めて高いポテンシャルを持つ分野として着目されてきていることから、ヒストン-DNA から構成される染色体の主要構成成分ヌクレオソームを中心とした高分子複合体の立体構造解析、およびそれを通した染色体 DNA からの転写調節機構の解明は緊急課題と考えられている。

このような状況下で、当グループではヌクレオソーム構造変換において主要な役割を果たす因子であるヒストンシャペロン、およびその複合体の結晶構造解析を進めている。ヒストンシャペロンの一つである TAF-I は、細胞の癌化・アポトーシスなどの生命現象にも深く関与する因子で、クロマチン構造変換以外にも多くの活性を持つ蛋白質である。今回我々は、PF の NW12 および BL6 を利用して、TAF-I の立体構造を MAD 法により 2.3Å 分解能で決定することに成功した。その結果、TAF-I は、これまでにない新規のフォールドを持つ因子であることが明らかになった。全体構造は、2 量体を形成しており、ヘッドフォンの様な構造をしている。各サブユニットは、backbone helix ドメインと earmuff (耳当て) ドメインから構成されており、backbone helix ドメインのヘリックスが逆平行に相互作用することで、2 量体を形成していることが明らかになった。この構造に基づき、種々の変異体を作成して活性測定を行うことで、これまでの解析では未知であったヌクレオソーム構造変換機構の素過程について、TAF-I のヒストンシャペロン活性について、分子機構モデルを提唱することができたので報告する。