

ヒストンシャペロン CIA とヒストン H3-H4 の複合体の結晶構造解析

夏目亮¹、永徳勝光²、赤井祐介¹、佐野徳彦²、堀越正美²、千田俊哉³

¹JBIC・生物情報解析、²東大・分生研、³産総研・生物情報解析

ヒトの細胞の場合総延長 2m にもなる染色体 DNA は、核の中で染色体と呼ばれる高次構造をとり直径 1 μ m に満たない核の中に収納されている。染色体は、ヒストン複合体に DNA が巻き付いた「ヌクレオソーム」と呼ばれる基本構造の繰り返しからなる。このヌクレオソームの構造は一定ではなく、転写、複製、修復の各反応が起きる過程で、形成されたり破壊されたりして構造が変換される。ヌクレオソームの構造変換はクロマチン関連因子の協調作用によって行われると考えられているが、構造生物学的な知見が乏しいこともあり、どのような分子機構によるものなのかはよく判っていないのが現状である。我々は、クロマチン関連因子のうち「ヒストンシャペロン」と呼ばれる因子群の構造解析と機能解析に焦点を絞り研究を行ってきた。最近、酵母から人類にいたるまでのあらゆる真核生物において最も高度に保存されたヒストンシャペロン CIA とヒストン H3-H4 の複合体の結晶構造解析に 2.7Å 分解能で成功し、その分子機構の一端を明らかにすることができたので報告する。

CIA にはヒストン(H3-H4)₂ 四量体を分割する働きがあり、ヒストン H3-H4 二量体とヘテロに三量体化した複合体構造をとることが明らかになった。CIA のヒストンに対する相互作用部位は二ヶ所あり、一カ所はヒストン H3 のヘリックス α 2 と α 3 の領域と主に疎水的に相互作用し、もう一ヶ所はヒストン H4 の C 末端側のストランド β C と結合して逆平行 β シートを形成していた。ヒストン H3 のヘリックス α 2 と α 3 の領域は二つの H3-H4 二量体が相互作用してヒストン(H3-H4)₂ 四量体を形成するのに必須な領域であることから、ヒストン H3-H4 二量体は、CIA あるいはもう一つのヒストン H3-H4 二量体と同時に複合体を形成できないことが判った。また、ヒストン H4 のストランド β C はヌクレオソーム中の構造に比べ大きなコンフォメーション変化を受けていた。このヒストン H4 のストランド β C はヌクレオソーム中でヒストン H2A と相互作用する領域である。ヌクレオソームの破壊時には、まずヒストン H2A-H2B がヌクレオソームから解離するため、その際にはヒストン H4 のストランド β C は露出するであろう。CIA は露出したヒストン H4 のストランド β C に結合しながらヒストン(H3-H4)₂ 四量体を破壊し、その結果ヌクレオソームの破壊が完了すると考えられる。*In vitro* の解析から、この複合体の形成に主に寄与する領域はヒストン H3 との相互作用部位であり、ヒストン H4 との相互作用部位はそれを補佐する役割をしていることが示唆された。これは出芽酵母を用いた *in vivo* の解析結果からも支持され、CIA の作用によるヌクレオソームの破壊には、今回構造が決定された三量体の形成が伴うと考えられる。

この研究によって、一度形成されたヒストン(H3-H4)₂ 複合体は四量体が維持されるという定説が覆された。CIA の作用によってヒストン(H3-H4)₂ 四量体が二量体に分割されるということは、「ヌクレオソームの半保存的複製」モデルが成立可能なことを示している重要な発見である。これは、「エピジェネティックコード」の分配と維持の仕組みに対する概念の構築に、一石を投じることになるであろう。