

蛋白構造解析ユーザーグループ

ヒストンシャペロン TAF-I β の結晶構造とヒストンシャペロン活性との関係

武藤真祐¹、千田美紀²、赤井祐介²、佐藤壘¹、鈴木亨³、永井良三³、○千田俊哉⁴、堀越正美¹

(¹東大・分生研、²JBIC・JBIRC、³東大・医、⁴産総研・BIRC)

ヒストンシャペロン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ため、その作用機構を明らかにすることは染色体 DNA からの転写調節機構を解明する最も重要な手がかりになると考えられる。そこで、我々のグループではヒストンシャペロンの1つである TAF-I β の X 線結晶構造解析を行った。

ヒストンシャペロン TAF-I β 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あり、ヌクレオソームの構造変換活性以外にも多くの作用活性を示すタンパク質である。今回我々は、KEK フォトンファクトリーのビームライン NW12A、BL-5A、BL-6A を利用して、TAF-I β の立体構造を 2.3Å 分解能で決定することに成功した。その結果、TAF-I β は 2 量体を形成しており、ヘッドフォン様の構造であることが明らかになった。各サブユニットは長い α ヘリックスからなる "バックボーンヘリックスドメイン" と "耳当てドメイン" から構成されており、"バックボーンヘリックスドメイン" の α ヘリックスが逆平行に相互作用することで 2 量体を形成していた。

この構造をもとに分子表面全体について 18 種類の 3 アミノ酸置換変異体を作成して活性測定を行った結果、"耳当てドメイン" の下側の部分が、ヒストンシャペロン活性に関与する領域であることが明らかになった。また、TAF-I β とヒストン、TAF-I β と DNA との結合実験の結果、コアヒストン及び二重鎖 DNA との結合に必要な領域が、ヒストンシャペロン活性に関与する領域と同じであることが示された。この結果は、TAF-I β と二重鎖 DNA が結合することが、ヒストンシャペロン活性に必要なステップであることを示唆している。また、二重鎖 DNA とコアヒストンが TAF-I β に結合する領域がオーバーラップしているため、二重鎖 DNA とコアヒストンは"耳当てドメイン"との結合の際に十分に近い位置にあると考えられる。

このような TAF-I β 、コアヒストン、二重鎖 DNA の間の特異的な相互作用は、TAF-I β のヒストンシャペロン活性の基本的な役割を担うために生じている。また、この三者が複合体を形成することでヒストンと DNA が無秩序に相互作用することを防ぐとも考えられる。今回得られた TAF-I β の構造機能相関データは、ヒストンシャペロンの分野において、ヒストンシャペロン活性の分子機構に迫る初めてのもので、この結果をもとに大きくヒストンシャペロン活性の分子機構の理解が進むと期待される。

参考文献

1. Muto, S., Senda, M., Akai, Y., Sato, L., Suzuki, T., Nagai, R., Senda, T., Horikoshi, M. "Relationship between the structure of SET/TAF-I β /INHAT and its histone chaperone activity" *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 4285-4290 (2007).