

蛋白構造解析ユーザーグループ

ヒト CCG1 プロモドメイン-CIA 複合体の X 線結晶構造解析

赤井祐介^{1,2}、安達成彦²、林洋平³、栄徳勝光³、佐野徳彦³、工藤紀雄¹、田之倉優¹、堀越正美³、千田俊哉⁴

1 東大院・農学生命、2 JBIC・JBIRC、3 東大院・分生研、4 AIST・BIRC

総延長数 m に及ぶ真核生物のゲノム DNA は、ヒストンに DNA が巻き付いたヌクレオソーム構造を形成することで、直径わずか $1\mu\text{m}$ の核内に収納されている。ヌクレオソーム構造は DNA 上で起こる転写・複製・修復・組換えなどの反応に抑制的に作用するため、DNA を収納しつつ反応を進行させるにはヌクレオソームの形成と破壊が必須である。これまでに、ヒストンのアセチル化やメチル化などの翻訳後修飾が目印となって特定の領域のヌクレオソームの構造変換が起こることが調べられている。しかし、目印を認識する因子と構造変換を担う因子の連携の詳細については未だ解明されておらず、これらの反応に関与する因子の複合体の立体構造解析が待望されていた。

今回我々は、アセチル化ヒストンを認識する転写基本因子TFIIDの最大サブユニットCCG1の高保存領域であるプロモドメイン(以下、CCG1 BrDと略す)と、転写・複製・修復・組換え反応においてヌクレオソーム構造の形成・解離を制御するヒストンシャペロンCIAとの機能的相互作用に着目し、KEK フォトンファクトリーのビームラインNW12A、BL-5Aを利用して、CCG1 BrD-CIA複合体の立体構造を3.3 Å分解能で決定した。その結果、1分子のCCG1 BrDに対して2分子のCIAが相互作用していることを見いだした。そこで、CCG1 BrDのCIA相互作用表面に変異を導入してGSTプルダウンアッセイを行ったところ、いずれの分子と相互作用する表面の変異においても、相互作用が減少していたことから、溶液中ではCCG1 BrDに対して2分子のCIA1が相互作用していることが明らかになった。さらに、我々が構造決定したCIA-ヒストンH3-H4複合体 [Natsume *et al.*, *Nature* (2007)]と構造比較を行ったところ、CIAに対してCCG1 BrDとヒストンH3-H4が競合的に相互作用することが予想された。以上の結果から、「CCG1 BrDを介してプロモーター上にリクルートされたCIAが、周辺のヌクレオソーム構造を破壊することで遺伝子発現が制御される」という分子機構モデルを提唱する。

今回得られたCCG1 BrD-CIA複合体の構造機能相関データは、ヒストンシャペロン-ヒストン化学修飾認識ドメインの複合体で最初の例であり、この結果をもとにヌクレオソーム構造変換の分子機構の理解が大きく進むと期待される。