

アセチル化ヒストンを認識するブロモドメインの 結晶構造解析と阻害剤の開発

Crystal structure analysis and inhibitor development of bromodomains that recognize acetylated histones

梅原崇史¹, 中村祥浩¹, 寺田貴帆¹, 白水美香子¹, Padmanabhan, B,¹,
横山茂之^{1,2}

¹ 理化学研究所・生命分子システム基盤研究領域

² 東京大学大学院・理学系研究科・構造生物学社会連携講座

ヒストンの特定残基のアセチル化やメチル化等の翻訳後修飾は、エピジェネティックな生命情報として私たちの遺伝情報発現を制御している。このエピジェネティック情報を付加、認識、または消去するエピジェネティクス制御因子は、がんや生活習慣病、感染症などの様々な疾病や私たちの寿命とも密接に結びついている。エピジェネティクス制御因子の1種である BRD2 (Bromodomain-containing protein-2) は、ヒストン H4 の 12 番目のリジンのアセチル化 (H4K12ac) を特異的に認識することで転写活性化に貢献するだけでなく、活性化したクロマチン領域の目印として機能する。さらに BRD2 やそのファミリー因子の BRD4 は、カポジ肉腫関連ウイルスやパピローマウイルスが宿主哺乳細胞で伝播していくための結合標的となっている。本研究では、ブロモドメインによるアセチル化ヒストン認識機構の解明、およびこれらのウイルス伝播等を阻害する低分子化合物を開発することを目的として、ヒト BRD2 ブロモドメインの結晶構造解析と、その構造に基づいた阻害剤の開発を進めた。

BRD2 の2つのブロモドメイン BD1, BD2 についてそれぞれアセチル化した H4 テイルペプチド群との共結晶構造解析を行った結果、BRD2-BD1 と H4K12ac テイル、および BRD2-BD2 と H4K5acK12ac テイル間の分子認識機構を解明した。次に BRD2-BD1 と H4K12ac テイルペプチドとの共結晶構造情報に基づいて、既知化合物群の *in silico* 結合探索、*in vitro* 結合解析、および結合ヒット化合物群の *in vivo* 転写活性を検討した結果、BRD2 ブロモドメインに結合して転写活性を抑制する新規化合物 BIC1 (BRD2-interactive compound-1) を取得した。この化合物を BRD2-BD1 ブロモドメインと共結晶化させることにより、BRD2 の H4K12ac 認識ポケットに対する競合阻害機構を明らかにした。本発表では、BRD2 ブロモドメインによるアセチル化ヒストン H4 テイルの認識機構と、この基質認識ポケットを標的とした低分子阻害剤について報告する。