

HEAT リPEATタンパク質によるクロマチンループの形成メカニズム

HEAT リPEAT¹⁾は真核生物の4つの異なるタンパク質 (Huntingtin, EF3, PP2A A subunit, TOR1)で見いだされた構造モチーフである。30~40 アミノ酸残基から成る2本の両親媒性ヘリックスが折り畳まれた構造が数十回繰り返されることで弾力性に富むソレノイド状構造を形成する。HEAT リPEATタンパク質はシグナル伝達や細胞内物質輸送など様々な細胞内機能に関与することが知られ、抗がん剤の開発やドラッグデリバリーシステム (DDS)への応用が期待される。

最近、染色体凝縮を担う出芽酵母由来 Ycg1-Brn1 コンデンシンサブコンプレックスと DNA の複合体の構造が X 線結晶構造解析により決定され、HEAT リPEATに関する新たな知見が得られたので本稿で紹介する。²⁾

出芽酵母のコンデンシンは2つの SMC (Smc2, Smc4), kleisin (Brn1), 2つの HEAT リPEAT サブユニット (Ycg1, Ycs4) で構成される分子量約 700 kDa の ATP アーゼ活性を有するリング型巨大タンパク質複合体である (図1左)。これまでの生化学的解析や、分子動力学シミュレーション、電子顕微鏡写真の結果から、コンデンシンリングは Smc2, Smc4 の ATP アーゼ活性により二本鎖 DNA を内包し、クロマチンループを形成することで細胞分裂期の染色体凝縮を行う「ループ

押し出しモデル」が提唱されている。近年の EMSA (Electrophoretic Mobility Shift Assay) を用いた DNA との相互作用解析により、Ycg1-Brn1 複合体が DNA と高い親和性を示し、Ycg1 を遺伝的に欠損させた出芽酵母では染色体凝縮に異常がみられた。³⁾ しかし、Ycg1 と DNA がどのように相互作用し、クロマチンループの形成に寄与するのかわからなかった。

Kschonsak らは上述の問題を解決するために、Ycg1-Brn1-DNA 複合体の X 線結晶構造解析を行った。Ycg1 は 19 個の HEAT リPEAT から成るハープ型構造を形成し、正に荷電した DNA 結合部位を持つ。Brn1 は Ycg1 の表面に幅広く結合し、DNA と結合するためのシートベルト構造を形成していた (図1右)。Ycg1 と Brn1 は単独では DNA 結合能を持たないが、複合体形成により誘起されるシートベルト構造が DNA 結合に重要であることを架橋タンパク質を用いた EMSA により示した。次に、構造情報を利用して DNA 結合能を欠損させた Ycg1, および Brn1 変異体を出芽

酵母で発現させたところ、染色体凝縮異常に起因する成長阻害を示した。また、コンデンシンホロコンプレックスの再構成系では、Ycg1-Brn1 複合体と DNA の相互作用がコンデンシンの ATP アーゼ活性を上昇させ、クロマチンループの押し出しを促進した。これらの結果から、DNA の一端をコンデンシンリングに内包し、もう一端が Ycg1-Brn1 複合体に結合することでクロマチンループを形成するモデルを提唱した。

染色体凝縮に関わる HEAT リPEATタンパク質の変異は小頭症やがんの原因となるため、その構造と機能が注目されている。更なる構造研究により詳細なメカニズムが解明されることを期待する。

- 1) Yoshimura S. H. *et al.*, *J. Cell. Sci.*, 129, 3963-3970 (2016).
- 2) Kschonsak M. *et al.*, *Cell*, 171, 588-600 (2017).
- 3) Piazza I. *et al.*, *Nature SMB*, 6, 560-568 (2014).

(静岡県立大学薬学部助教)

キーワード

HEAT リPEAT, X 線結晶構造解析, 染色体凝縮

Copyright © 2018 The Pharmaceutical Society of Japan

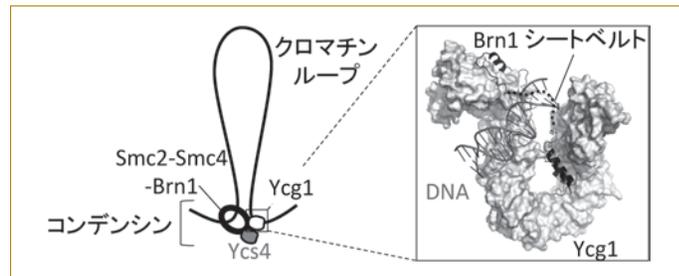


図1 Ycg1-Brn1 複合体によるクロマチンループ形成の概略