



ゲノム伝達に関わるタンパク質複合体の構造解析

生命機能研究科

教授 深川 竜郎

Researchmap https://researchmap.jp/fukagawa_tatsuo

研究の概要

生命の正常な維持には、生命の設計図であるゲノム情報の次世代細胞への正確な伝達が必須です。ゲノム情報を含む染色体の不正確な伝達は、ゲノムの不安定性を引き起こし、細胞のがん化に関与します。したがって、染色体がいかに正確に伝達されるのかについてのメカニズムを研究することは、基礎生物学的にだけでなく、医科学的にも極めて重要と言えます。染色体伝達は、染色体上に形成される動原体と紡錘体微管が結合し、染色体を娘細胞へ引っ張っていくことによって遂行されます。私たちは、この伝達のメカニズムを理解するために、動原体に関する機能・構造研究を展開しています。特に、最近、動原体を構成する巨大タンパク質複合体の構造解析研究を精力的に行い、日本発のオリジナルな成果をあげています。

研究の背景と結果

脊椎動物における染色体のセントロメア領域は、DNAの配列情報に依らないエピジェネティックな分子機構により規定されます。セントロメア領域の規定に関わる重要なエピジェネティックマーカーとしては、ヒストンH3のバリエーションであるCENP-Aが重要と考えられています。CENP-Aは、セントロメア領域に特異的に取り込まれ、そこで他のヒストンと一緒にセントロメアに特異的なヌクレオソームを形成します。そのCENP-Aを含むヌクレオソームを他のタンパク質が認識して動原体が構築されます。紡錘体微管が動原体と結合し、娘細胞へ引っ張ることで染色体分配は完了します。これまで、CENP-Aヌクレオソームの結合タンパク質としては、CENP-CあるいはCENP-Nが知られていましたが、これらのタンパク質がCENP-Aヌクレオソームに対して同時に結合するかどうかは、不明でした。また、CENP-Cは、細胞分裂期に特異的にリン酸化されてCENP-Aヌクレオソームとの結合性を増加させるという我々の先行研究も存在していました。そこで、CENP-Aや他のヒストンを組み換えタンパク質とし精製し、CENP-Aヌクレオソームを試験管内で再構成して、組み換えタンパク質として精製したCENP-NやCENP-Cと混合させました。CENP-Cに関しては、CDK1キナーゼによってリン酸化させたものと非リン酸化のものを用意しました。各種の生化学解析や、クライオ電子顕微鏡による構造解析の結果、CENP-Nは、CENP-AヌクレオソームのRGループと呼ばれる領域と結合し、CENP-Cは、RGループを含む複数のCENP-A領域と結合することが、わかりました。興味深いことに、CENP-Cがリン酸化されていない時は、CENP-NがRGループに優先的に結合しますが、リン酸化されたCENP-Cは、CENP-Nを押し出して、CENP-Aヌクレオソームと結合することが、わかりました。これは、CENP-Cの細胞周期進行に伴うダイナミクスをタンパク質の構造レベルで説明できた研究成果と言えます。

研究の意義と将来展望

染色体伝達の異常が、各種の病気を引き起こすことから、これに関わるタンパク質複合体を高い解像度で構造解析することは、染色体伝達のメカニズムを理解する上で、きわめて有意義と言えます。また、がん細胞では、異常な染色体伝達の結果、細胞が異常増殖することが知られているので、動原体タンパク質は、抗がん剤設計のための標的

分子と考えられています。高い解像度でのタンパク質構造は、ドラッグデザインのために有用な知識を提供できます。

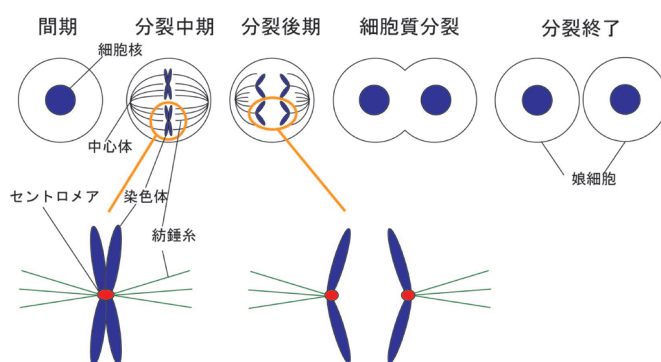


図1. 細胞分裂に伴う染色体分配の模式図。細胞分裂期において、細胞の極から伸びた紡錘糸が染色体のセントロメア領域と結合し、染色体を娘細胞へ分配する。

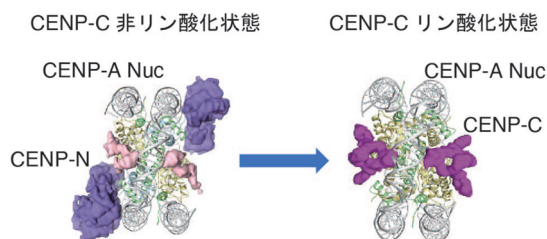


図2. クライオ電子顕微鏡解析によるCENP-Aヌクレオソームに結合するCENP-CとCENP-Nの関係。CENP-Cがリン酸化されるとCENP-Nを押し出してCENP-Cが優先的に結合する。

特許 特許第4820995号、特許4787960号

論文 Ariyoshi, Mariko; Fukagawa, Tatsuo et al. Cryo-EM structure of the CENP-A nucleosome in complex with phosphorylated CENP-C, EMBO Journal, 2021; 40(5): e105671. doi: 10.15252/embj.2020105671
Hori, Tetsuya; Fukagawa, Tatsuo et al. Essentiality of CENP-A depends on its binding mode to HJURP, Cell Reports, 2020; 33(7): 108388. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108388参考URL https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/research_j.html

キーワード 染色体、細胞分裂、セントロメア、動原体、がん