

テーマ 1-1-2, 1-2-1, 1-3-2

遺伝子発現に関連したタンパク質の構造解析

(財)木原記念横浜生命科学振興財団 奥田 昌彦

遺伝子情報は、複雑多様な機構により管理されている。遺伝子情報の実体である DNA は、ヒストンタンパク質に巻きついてヌクレオソームを形成し、これを基本繰り返し構造単位としさらに高次に折りたたまったクロマチン構造として、高度に凝縮された状態で核の中に収められている。このように固く閉じたクロマチン構造から遺伝情報を読み出すには、まず、目的遺伝子領域の構造が緩んで DNA が裸にならなくてはならない。DNA があらわになると DNA 結合性の転写因子が接触できるようになり、発現されるべき遺伝子の正確な位置を認識する。続いて、様々な転写因子が集合し、適切な環境が整備された後、基本転写因子と RNA ポリメラーゼから成る転写装置が迎えられ、遺伝情報の読み出しが開始される。必要量の遺伝子情報が読み出されたら、再び元の閉じた構造に戻る。またこれとは逆に、始終閉じたクロマチン構造を維持する領域もある。遺伝情報が親細胞から娘細胞に受け継がれる際には、複製した DNA を受け渡すことはもちろんのこと、DNA 塩基配列によらないで遺伝子発現量を制御するクロマチンの構造情報も同時に継承しなければならない。

以上述べた遺伝子発現の流れの中で、本研究では、最初の段階であるクロマチンの構造変換を制御するクロマチンリモデリング・アッセンブリー因子 CHD1 と、裸になった DNA に対して転写反応を行う転写装置の構成分子、基本転写因子の 1 つ、TFIIE を対象とした。両タンパク質とも機能的な重要性は、これまでの数多くの実験結果の蓄積により明からにされているが、一方、立体構造情報はほとんど得られていない。そこで、本研究では NMR 法を用いてドメイン解剖的に、特に機能が未知であるドメインに焦点を絞って立体構造解析を行った。各々のタンパク質について、それぞれ 2 つのドメイン、合計 4 つのドメインの立体構造を決定した。得られた構造情報と生化学的な実験から機能を示した。これらの内容に関して、これまでに二件の特許を出願した。