

論文内容の要旨

論文題目

Structural and biochemical studies of the nucleosome and their modifying factors

(訳：ヌクレオソームとその修飾因子の構造学的及び生化学的研究)

氏名：三桝 信哉

要旨

真核生物の DNA は、ヒストンと呼ばれるタンパク質の 8 両体因子によって巻き付き、ヌクレオソームと呼ばれる DNA-タンパク質複合体を形成している。ヒストンタンパク質の N 末端はそれぞれアセチル化、メチル化、リン酸化などの化学修飾の組み合わせによって、クロマチンの構造変化を促し、それに結合する因子によって転写が巧妙に制御されている。ヒストン修飾の中でも、メチル化は転写を正にも負にも制御する非常に興味深い特徴を持つ。私はヒストンの脱メチル化酵素 Lysine Specific Demethylase-1 (LSD1) に着目し、LSD1 がヌクレオソームをどのように修飾し、転写を制御しているかに着目した。

私は、LSD1 単体の構造を分解能 2.3 Å で決定し、さらに、LSD1 と 40 アミノ酸残基の H3K4me2 ペプチドの複合体を分解能 2.7 Å で決定した。H3 テイルの占有率を向上させる為に LSD1 特異的な阻害剤を開発し、添加剤として用いた。LSD1 が H3 テイルを折り畳ませる事で H3 テイルのほぼ全てを認識し、脱メチル化反応を起こしている事が明らかになった。さらに複合体 LSD1-CoREST とヌクレオソームのモデル、結合実験、メチル化再構成ヌクレオソームの脱メチル化アッセイにより、LSD1 は H3/H2B テイルを要求する事や、H3R26, H3K27 のメチル化修飾を認識して脱メチル化している事を証明した。

また、転写因子がどのようにヌクレオソームにアクセスし、転写を制御するのかは未解明な点が多い。私はヌクレオソームと転写因子 PC4 の構造を分解能 3.4 Å と 3.6 Å で決定した。PC4 がヒストン H3/H4 ダイマー、H2A/H2B ダイマーをまたぐ事でヌクレオソームを安定化させている事、テロメアのサイレンシングに働いている事を明かした。