

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	リン酸化修飾による染色体凝縮促進メカニズムの構造生物学的解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大

講演題目	ヒト由来 CAP-G-H コンデンシン I サブコンプレックスと DNA の複合体の共結晶化
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>本研究の目的は、コンデンシンの制御サブユニットがリン酸化修飾を受けることで染色体凝縮が促進される分子メカニズムを X 線結晶構造解析と構造に基づく機能相関解析により原子レベルで明らかにすることにある。染色体凝縮は生物の細胞分裂に必須であり、その機能不全はがんや遺伝性疾患につながる。コンデンシンは分裂期染色体を構成する主要なタンパク質複合体であり、SMC サブユニット (SMC2-4) と制御サブユニット (CAP-D2-G-H) で構成される。制御サブユニットの中でも CAP-G-H はクロマチンループの形成を促進することで、分裂期染色体を形作る (Kinoshita et al. <i>Dev Cell</i>, 2015)。申請者はこれまでに、ヒト由来 CAP-G-H コンデンシン制御サブユニットの X 線結晶構造解析に成功し、サブユニット間相互作用が染色体凝縮に必須であることを示した (*Hara et al., <i>EMBO Rep</i>, 2019)。また近年、申請者は CAP-H のヒトホモログに菌類には保存されていないリン酸化配列 (SP 配列) を見出した。この配列は菌類では保存されていないことから、リン酸化修飾を受けることで、ヒトをはじめとする脊椎動物の CAP-G-H ホモログにどのような構造変化が誘起されるのか、またクロマチンループ形成にどのような影響を与えるのかを本研究により解明することを目指す。</p> <p>本年度はヒト由来 CAP-G-H 複合体の擬似リン酸化変異体の調製と結晶化に重点を置いた。DNA との共結晶化スクリーニングを進めた結果、ポリエチレングリコール (PEG) を沈殿剤とする条件で再現性の良い結晶が得られた。今後、結晶化溶液に含まれる PEG の分子量や pH の検討を進め、結晶のさらなる最適化を目指す。また、得られた結晶を用いてつくばの放射光施設 Photon Factory にて X 線回折実験とデータ収集を行い、CAP-G-H 複合体をサーチモデルとした分子置換法により構造解析を行う。</p>