

TARA Seminar

The seminar will be given in Japanese.

BAF複合体の構造モデル
および癌関連遺伝子変異のマッピングA model of the endogenous human BAF Complex and the
structural landscape of cancer-associated mutations14:00~15:00, Fri., Dec 4th, 2020
Online seminar鈴木 博視 博士
Hiroshi Suzuki, Ph.D.東京医科歯科大学
高等研究院卓越研究部門 細胞構造生理学研究室

真核生物においてゲノムDNAは、ヒストンタンパク質の周りにDNAが巻きついたヌクレオソームを繰り返し最小単位とした高密度なクロマチン構造を形成している。そのような核内環境の中で、クロマチンリモデラーと呼ばれるタンパク質複合体はATP依存的にヌクレオソームの位置を動かすことで、転写開始領域を転写因子等に対してアクセス可能にしている。近年の大規模癌ゲノムデータから、エピジェネティクスや転写制御に関わる遺伝子、そしてクロマチンリモデラー遺伝子の変異が癌化に多く関わっていることがわかってきており、そのなかでもmSWI/SNF複合体(BAF複合体)では、少なくとも20%以上の癌においてBAFサブユニット遺伝子の一つに変異を有することが明らかになっている。BAF複合体は10以上のサブユニットが複雑に組み合わさって構成されており、個々の小さなドメインの構造からだけではアミノ酸変異による影響を推定することは困難であるため、我々はこの複合体の全体構造を解析することで癌化に関わる変異の影響を包括的に明らかにすることを目指した。哺乳類培養細胞から精製した内在性BAF複合体を用いて、ヌクレオソーム非結合状態・結合状態それぞれのクライオ電子顕微鏡像を取得し、クロスリンク質量分析法・ホモロジーモデリングを組み合わせることで、BAF-ヌクレオソーム複合体の立体構造モデルを得ることができた。BAF複合体は大きく3つのモジュール(ATPase, ARP, Core)に分かれた構造をしており、HSAドメインによって繋がった各モジュールが大きく動くことにより、ヌクレオソームをヒストン八両体の両側から挟み込む様に結合することが明らかになった。癌化に関わる変異部位をモデル上にマッピングすると、ATPaseドメインの酵素活性に直接関わる領域のみではなく、サブユニット-サブユニット間相互作用に関わるアミノ酸に多くの変異が見られ、そのうちいくつかについてはBAFのリモデリング活性を減弱させることを確認した。これらの多くの変異が複合体の安定性に関わると推定され、BAF複合体はその柔軟な全体構造および他の転写因子等との共役による動的な活性制御が生体内での機能に重要であると考えられる。

本セミナーは学内に限り、Zoomでご覧になることができます*。
ご希望の方は、下記までメールにてご連絡下さい。期限は12月4日正午までとします。

※画面のキャプチャー、録音・録画はご遠慮下さい。

岩崎研: 宮本真実
iwpro-secr@tara.tsukuba.ac.jp

"A Structural Model of the Endogenous Human BAF Complex Informs Disease Mechanisms"
Cell, 2020, 183 (3), 802-817 e24.

● Organizer: 岩崎 憲治 Kenji Iwasaki
ikenji @ tara.tsukuba.ac.jp (Tel : 029-853-6045)

筑波大学
University of Tsukuba