

天然変性領域を介した DNA 損傷認識機構の解明

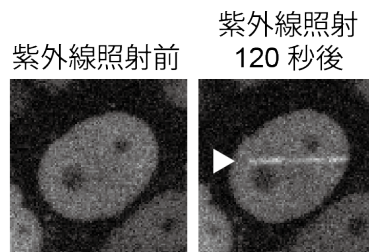
Elucidation of the molecular mechanism of DNA damage recognition via intrinsically disordered region

研究代表者 神戸大学 日下部将之

研究概要

生体内の様々な生命活動を担っているタンパク質は、20種類のアミノ酸が多様な順番で繋がった一本のポリペプチドである。一般的に、タンパク質は自身のアミノ酸配列に応じて折りたたまれて特定の「立体構造」を形成し、酵素活性の獲得やパートナー分子との相互作用効率を上昇させることが知られている。しかし近年、真核生物においては特定の立体構造を形成しない「天然変性領域」と呼ばれるアミノ酸配列を持つタンパク質が全体の約30%存在し、特に細胞核内に局在するタンパク質は多くが天然変性領域を保有することが明らかになった。しかし、天然変性領域がどのような細胞核機能の制御に寄与するか、どのようなパートナー分子と相互作用するのか、未だに全容は明らかにされていない。

生物のゲノムDNAは内的・外的ストレスによって絶えず損傷を受けており、これらを修復するため生物は様々なDNA損傷修復機構を備えている。この中でもヌクレオチド除去修復は、紫外線や環境変異原などの主に環境ストレスに由来する広範なDNA損傷を修復する重要な生体防御機構である。研究代表者はこれまで、細胞内においてヌクレオチド除去修復の修復反応を制御する分子機構の解明に取り組み、修復反応を促進する新規因子としてメチル基転移酵素EHMT1を見出した。メチル基転移酵素EHMT1は紫外線照射部位に呼び込まれ、損傷部位周辺にメチル化修飾を誘導することで修復反応を促進することが示唆されたが、興味深いことに紫外線照射部位への集積にはEHMT1の天然変性領域のみで十分であることが見出された(図)。天然変性領域がDNA損傷と直接相互作用するという知見はこれまでになく、天然変性領域とパートナー分子との相互作用機構や生物学的意義を明らかにする上でEHMT1は重要なモデルタンパク質になると考えられた。そこで本研究では、EHMT1の天然変性領域が有するユニークな性質を細胞生物学的、生化学的解析によって明らかにすることを旨とする。具体的には、①局所的に紫外線誘発DNA 損傷を誘導するシステムと生細胞イメージングを組み合わせ、EHMT1 の損傷部位への集積に必要なアミノ酸配列を探索・同定する、②精製したEHMT1タンパク質と様々な損傷DNA プローブを用いて、EHMT1とDNA損傷との結合特性を詳細に解析する、2種の実験を並行して実施する予定である。



図：蛍光タンパク質と融合したEHMT1のDNA損傷部位への集積