

タンパク質液滴の形成・制御・破綻の分子メカニズム

(徳島大先端酵素¹⁾ ○齋尾 智英¹

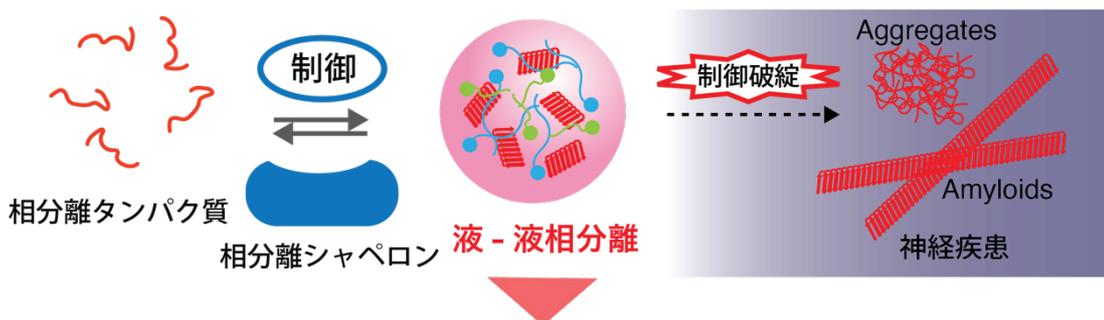
Mechanism of formation, regulation, and dysregulation of protein droplet (¹*Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University*) ○Tomohide Saio¹

Liquid-liquid phase-separation (LLPS) into droplets is driven by weak and dynamic interactions of proteins, especially intrinsically disordered proteins, and plays diverse functions, such as gene expression, signal transduction, and stress response. However, their molecular mechanisms remain unclear. In this presentation, I will report the results of the studies aiming to elucidate the mechanisms of droplet formation, regulation by LLPS chaperones, and disruption by disease-related factors.

Keywords : *Liquid-liquid phase-separation (LLPS); chaperone; Protein interaction; NMR; neurodegenerative disease; intrinsically disordered protein*

タンパク質、特に高次構造を持たない天然変性タンパク質の弱く動的な相互作用によって形成される液-液相分離液滴は、細胞内夾雑環境において特定の因子を集積させ、遺伝子発現、シグナル伝達、ストレス応答など、多くの生命イベントを駆動する。相分離の形成と解消は、「相分離シャペロン」と呼ばれるタンパク質が担い、相分離タンパク質の集合・分散の均衡を保つが、その制御破綻がタンパク質凝集体やアミロイド線維の形成を引き起こすと考えられている。しかし、タンパク質の相分離液滴形成、制御、制御破綻の分子メカニズムはほとんど明らかにされていない。

本研究では、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 関連因子である相分離タンパク質 *fused in sarcoma (FUS)*、FUS の相分離シャペロン *Kapβ2*、相分離破綻因子である *Pro-Arg* リピートジペプチド (PR_n) を対象とし、FUS 相分離の制御と破綻の分子メカニズムを明らかにすることを目指した¹⁾。本発表では、NMR を用いた相互作用解析の結果などに基づき、相分離シャペロン *Kapβ2* の機能が PR_n によって阻害されるメカニズムについて議論する。



遺伝子発現、シグナル伝達、ストレス応答

1) *C9orf72*-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. Nanaura H, Kawamukai H, (29 名), *Saio T, *Yoshizawa T, *Mori E. *Nat Commun.* 12, 5301, 2021.