

## 相分離する RNA 結合タンパク質と相分離を制御する核輸送タンパク質

(立命館大学) ○吉澤 拓也・藤原 彩乃・上原 武尊・井手 郁佳・笹原 直哉・松村 浩由

Phase separating RNA binding proteins and its regulators (*College of Life Sciences, Ritsumeikan University*) ○Takuya Yoshizawa, Ayano Fujiwara, Takeru Uehara, Fumika Ide, Naoya Sasahara, Hiro Yoshi Matsumura

RNAs and RNA binding proteins undergo liquid-liquid phase separation, forming membrane-less organelles regulate multiple cellular functions. Fused in Sarcoma (FUS) is one of the most common targets in the biological phase separation study. FUS forms liquid-like droplets sensitive to temperature, pH, pressure, etc. We will discuss our new approach for understanding phase separation tendency of FUS (1,2). FUS is also known to form irreversible aggregates induced by aberrant phase separation. FUS aggregates relate to fatal neurodegenerative diseases, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Frontotemporal lobar degeneration (FTLD). We found that nuclear import receptor, Karyopherin- $\beta$ 2 blocks FUS phase separation. We also revealed that toxic poly-dipeptides inhibit Karyopherin- $\beta$ 2 and accelerate FUS phase separation (1,3,4).

*Keywords* : Biological phase separation, RNA binding protein, Nuclear import receptor

RNA と RNA 結合タンパク質の相分離による膜のないオルガネラが、細胞内の多様な機能の調節をすることが明らかとなり注目を集めている。Fused in Sarcoma (FUS) は相分離する RNA 結合タンパク質の代表格として、さまざまな観点から盛んに研究が進められている。FUS は単独で相分離による液滴が形成するが、この液滴は極めて流動的であり、温度、pH、圧力などによる影響を受ける。本講演では、我々が行なった FUS の相分離の物理化学的解析を紹介する (1,2)。

また、FUS は異常な相分離によるものと考えられる不可逆的な凝集体形成をすることも知られている。FUS の凝集化は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) などの重篤な神経変性疾患と関わることを示唆されている。我々は、FUS の相分離を制御するタンパク質として核内輸送受容体 Karyopherin- $\beta$ 2 を見出した。さらに、遺伝性 ALS の主要な因子である繰り返し配列ポリジペプチドが Karyopherin- $\beta$ 2 を阻害することを分子レベルで明らかとした。

- 1) Yoshizawa et al., *Cell* **2018**, 173(3), 693
- 2) Kitahara et al., *J Am Chem Soc* **2021**, 143(47), 19697
- 3) Gonzalez et al., *Sci Rep* **2021**, 11(1), 3754
- 4) Nanaura et al., *Nat Commun* **2021**, 12, 5301