

インポートイン α 1 による 53BP1 核移行シグナル認識機構の構造基盤 Structural basis for the recognition of the 53BP1 nuclear localization signal by importin- α 1

松浦能行^{1,2,*}

¹名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻, 〒464-8602 名古屋市千種区不老町

²名古屋大学大学院理学研究科附属構造生物学研究センター, 〒464-8602 名古屋市千種区不老町

Yoshiyuki Matsuura^{1,2,*}

¹Division of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8602, Japan

²Structural Biology Research Center, Graduate School of Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8602, Japan

1 はじめに

細胞のゲノム DNA は、さまざまな内的・外的要因によって絶えず損傷を受けており、DNA 損傷修復機構はゲノムの恒常性維持のために重要である。DNA の 2 本鎖切断 (DSB) は、DNA 損傷の中でも特に危険なものである。ヒト細胞には、相同組換え修復 (HDR) および非相同末端連結修復 (NHEJ) という、2 つの主要な DSB 修復機構が備わっている。53BP1 (TP53-binding protein 1) は DSB 修復のパスウェイ選択の制御因子として重要であり、HDR を抑制し NHEJ を促進する[1]。興味深いことに、最近、53BP1 の核移行が核移行シグナル (NLS) 内部のセリン (S1678) のリン酸化により負に制御されることを示唆する報告があった[2]。

2 実験

マウスの核移行受容体 importin- α 1 の NLS 結合ドメイン (armadillo repeat domain) とヒト 53BP1 NLS (野生型およびリン酸化ミミック S1678D 変異体) の複合体を大腸菌の発現系を用いて精製し、結晶化した。PF ビームライン BL-17A で X 線回折データを収集し、分子置換法により結晶構造を解いた。

3 結果および考察

本研究では、53BP1 の核移行とその制御機構の解明のために、まずマウス importin- α 1 と 53BP1 NLS (野生型) の複合体の結晶構造を解いた (図 1) [3]。53BP1 NLS は bipartite 型の古典的 NLS であり、importin- α 1 の minor-NLS 結合部位から major-NLS 結合部位にかけて結合する。53BP1 の S1678 は major-NLS 結合部位近傍のポケットに結合する。53BP1 NLS のリン酸化ミミック S1678D 変異体とマウス importin- α 1 の複合体の結晶構造も解いたところ、S1678D 変異によって 53BP1 と importin- α 1 の結合様式が多少変化することがわかったが、importin- α 1 と

の結合の強さにはあまり影響はなかった[3]。S1678 のリン酸化によって 53BP1 の核移行が本当に負に制御されるのかどうか、負に制御されるのであればそれはいかなる機構によるのか、について、今後さらなる解析が必要である。

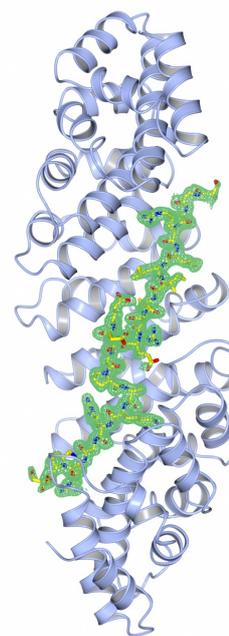


図 1 : マウス importin- α 1 (リボンモデル) とヒト 53BP1 NLS (野生型; スティックモデル) の複合体の結晶構造 (PDB code, 6IU7)。53BP1 NLS の電子密度マップ ($2F_o - F_c$, 1σ) を重ねて表示している。

参考文献

- [1] S. Panier *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 7 (2014).
- [2] P. von Morgen *et al.*, *Biol. Cell* **110**, 137 (2018).
- [3] Y. Matsuura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **510**, 236 (2019).

* matsuura.yoshiyuki@d.mbox.nagoya-u.ac.jp