

RanBP1 が CRM1:RanGTP からの NES 解離を促進するアロステリックメカニズム

An allosteric mechanism to displace nuclear export cargo from CRM1 and RanGTP by RanBP1

小山昌子¹、松浦能行^{1,2}

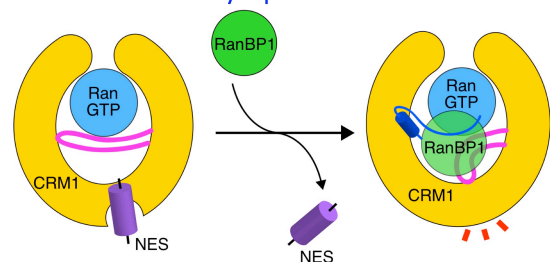
¹名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻

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

CRM1 は、最もメジャーな核外輸送受容体であり、Leu-rich Nuclear Export Signal(NES)をもつ輸送基質(NES-cargo; 転写因子をはじめとする様々な蛋白質や、リボソームなどの RNA-蛋白質複合体)を核から細胞質へ輸送する。CRM1 による核外輸送の方向性(核→細胞質)は Ran GTPase と、Ran 結合蛋白質群によって制御されている。核内では Ran は GTP 結合型で存在し、CRM1 と NES-cargo と RanGTP が協同的に結合し3者複合体(核外輸送複合体)を形成する。核膜孔を通過した核外輸送複合体に対して、細胞質では、Ran による GTP 加水分解を促進する蛋白質群(RanBP1, RanGAP)が働きかけ、CRM1 からの NES-cargo の解離が促進される。

本研究で私たちは、細胞質における CRM1 核外輸送複合体解体反応の中間体に相当する CRM1:RanBP1:RanGTP 複合体の結晶構造を 2.0 Å 分解能で解いた。CRM1:NES-cargo:RanGTP 複合体との構造比較や、独自に開発した FRET による kinetics 解析系を用いた変異体解析の結果から、「CRM1 内部に、NES 結合部位(疎水性の溝)への NES 結合をアロステリックに自己阻害する調節ループ(HEAT9 ループ)が存在し、RanGTP はこのループによる自己阻害を解除することにより NES-cargo の CRM1 への結合を可能にする」ことが示唆され、「細胞質に局在する RanBP1 は CRM1 の HEAT9 ループを Ran から引き離し、NES の結合を自己阻害できる位置に移動させ、NES 結合部位を open 状態から closed 状態に変化させることで NES-cargo の解離を促進する」という分子メカニズムが明らかになった。

➤ RanBP1-induced acceleration of cargo release in the cytoplasm



➤ RanGTP-dependent binding of cargo to CRM1 in the nucleus

