

RNA 結合タンパク質の凝縮メカニズムの分子基盤の解明
Molecular Mechanisms Underlying the Condensation Process of RNA-Binding Proteins

京都大学 理学研究科 生物科学専攻 関山 直孝

研究成果概要

細胞内で形成されるストレス顆粒などの生体分子凝縮体は、天然変性タンパク質領域 (IDP/IDR) を持つタンパク質によって駆動される。TIA-1 は 3 つの RNA 結合ドメイン (RRM) と C 末端 IDR であるプリオン様ドメイン (PLD) から構成され、核酸 (RNA/DNA) との相互作用を介して液滴やアミロイド線維を形成する重要な因子である。しかし、核酸が凝縮体の物理的状態をいかに規定し、特に各 RRM ドメインがどのような役割を担うかという分子論的なメカニズムは未だ十分に解明されていない。先行研究の原子間力顕微鏡 (AFM) 観察では、DNA の添加に伴い特徴的な「ウニ状」の初期オリゴマーが形成されることが確認されているが、その内部構造や形成を駆動する相互作用の詳細は不明である。

本研究では、初期オリゴマーの内部構造と形成原理を理解するため、粗視化分子動力学 (CG-MD) シミュレーションを実施した。本シミュレーションにおいて、TIA-1 と DNA 間の相互作用は、全原子 MD シミュレーションから算出した配列非特異的な水素結合ポテンシャル (PWMcos-ns モデル) を、TIA1 の IDR (PLD) 領域間の相互作用は、アミノ酸の疎水性に基づく HPS (Hydrophobicity Scale) ポテンシャルを用いてモデル化した。

TIA-1 単独のシミュレーションでは、PLD 間の疎水性相互作用により一時的な会合が観察されたものの、その寿命は短く、安定したクラスターは形成されなかった。一方、DNA を添加した系では挙動が一変し、クラスターサイズ分布が顕著に高分子側へシフトすることが確認された。さらにネットワーク解析を行ったところ、TIA-1 クラスター内部において DNA が複数のプロテインノードを連結しており、DNA を介した架橋相互作用がクラスターの安定化に寄与していることが示唆された。

形成されたクラスターの構造的詳細を明らかにするため、シミュレーションのスナップショットおよび残基ごとの接触頻度を解析した。その結果、クラスター内部では PLD 領域の残基同士が高い頻度で相互作用しており、PLD が凝集したコア (PLD-rich core) が形成されていることが判明した。一方で、DNA 結合ドメインである RRM 群はコアの外側に配置され、それらを DNA 鎖が橋渡しするように取り囲む構造をとっていた。この「PLD がコアを形成し、外側の RRM-DNA 複合体がシェルを形成する」という構造モデルは、AFM で観察された「ウニ状」構造のサイズや形態的特徴とよく一致しており、DNA 添加によって観察された初期オリゴマーの実体であると考えられる。