

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ブルーム症候群 BLM ヘリカーゼによる染色体解きほぐし機構の構造研究				
研究テーマ (欧文) AZ	Genome maintenance mechanism of Bloom syndrome helicase BLM				
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) キタノ	名) ケン	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	北野	健	報告年度 YR	2010 年
	ローマ字 CZ	Kitano	Ken	研究機関名	奈良先端科学技術大学院大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科・助教				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>細胞が正常に分裂するためには、遺伝子 DNA の二重らせん構造がいったんほどかれ、それぞれがコピーされる必要がある。このさいに DNA をほどく(巻き戻す)という重要な作用をするのが、ヘリカーゼとよばれる一群のタンパク質酵素である。ブルーム症候群(幼少期にがんを頻発するまれな疾患)はそのひとつ、“BLM ヘリカーゼ”に変異が生じることで引き起こされる。BLM は二重らせんだけでなく、ホリデイジャンクションとよばれる4本鎖の中間体(傷ついたDNAを修復するさいに生じる)など、特殊なDNA構造を解きほぐすことができる。しかしなぜ可能なのか、仕組みは分かっていなかった。</p> <p>BLM ヘリカーゼは、早老病として知られるウェルナー症候群の原因タンパク質“WRN ヘリカーゼ”と相同性があり、総じて RecQ ヘリカーゼファミリーとよばれる。BLMとWRNは、C末端側に“RQCドメイン”と“HRDCドメイン”とよばれる特徴的な領域を有している。本研究では、BLM HRDCドメインに着目した研究を進め、その立体構造を NMR 法で決定するとともに、同ドメインが予想に反して DNA 結合能を欠いていることを明らかにできた (Sato et al., 2010, J. Biochem.)。</p> <p>また WRN RQCドメインの研究も進め、同ドメインが二本鎖 DNA に作用している状態の立体構造を、X線解析法で決定することができた。RecQ ファミリーで世界初の DNA 複合体構造である。本構造では、WRN RQCドメインが、DNA 二重らせんの末端一塩基をほどいている状態が明瞭に確認できた。立体構造の仕組みを調べると、“DNA 鎖分離ナイフ”と名付けた、RQCドメイン特有の突き出したヘアピン構造が、巻き戻しを巧妙に触媒していることが分かった。さらにこのDNA鎖分離ナイフは、ドメインの端から細長く突き出しているため、ホリデイジャンクションなどの分岐点構造をほどくのに最適な形状であることが明らかとなった (Kitano et al., 2010, Structure)。</p>					
キーワード FA	ブルーム症候群	ウェルナー症候群	DNA ヘリカーゼ	RecQ ファミリー	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Solution structure of the HRDC domain of human Bloom syndrome protein BLM.							
	著者名 ^{GA}	Sato et al.	雑誌名 ^{GC}	J. Biochem.					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	印刷中
雑誌	論文標題 ^{GB}	Structural basis for DNA strand separation by the unconventional winged-helix domain of RecQ helicase WRN.							
	著者名 ^{GA}	Kitano et al.	雑誌名 ^{GC}	Structure					
	ページ ^{GF}	177 ~ 187	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	18(2)
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

The RecQ family of DNA helicases including BLM (Bloom syndrome protein) and WRN (Werner syndrome protein) protects the genome against deleterious changes.

In this study, we determined the first three-dimensional structure of a BLM fragment, a solution structure of the C-terminal helicase-and-ribonuclease D-C-terminal (HRDC) domain from human BLM. The structure reveals unique features of BLM HRDC that are distinct from the HRDC domain of WRN. In particular, BLM HRDC retains many acidic residues exposed to the solvent, which makes the domain surface extensively electronegative. Consistent with this, fluorescence polarization assays showed an inability of isolated BLM HRDC to interact with DNA substrates (Sato *et al.*, 2010, *J. Biochem.*).

Furthermore, we determined the cocrystal structure of the RecQ C-terminal (RQC) domain of human WRN bound to a DNA duplex. In the complex, the RQC domain specifically interacted with a blunt end of the duplex and, surprisingly, unpaired a Watson-Crick base pair in the absence of an ATPase domain. The β -wing, an extended hairpin motif that is characteristic of winged-helix motifs, was used as a "separating knife" to wedge between the first and second base pairs, whereas the recognition helix, a principal component of helix-turn-helix motifs that are usually embedded within DNA grooves, was unprecedentedly excluded from the interaction. Our results demonstrate a function of the winged-helix motif central to the helicase reaction, establishing the first structural paradigm concerning the DNA structure-specific activities of the RecQ helicases (Kitano *et al.*, 2010, *Structure*).