

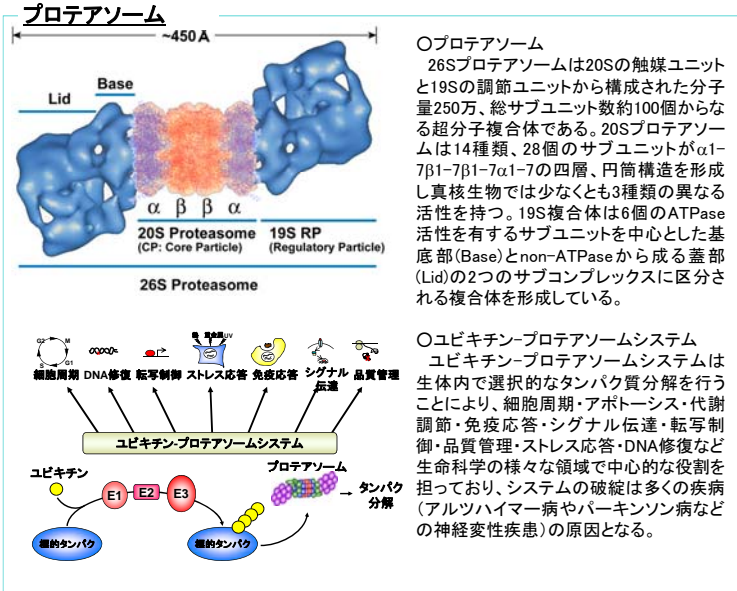
巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構

水島恒裕¹、加藤晃^{1,2}、森本幸生³、田中啓二⁴

(¹名市大・院薬・生命分子、²岡崎統合バイオ・生命環境、³京大・原子炉、⁴臨床研・先端センター)

概要

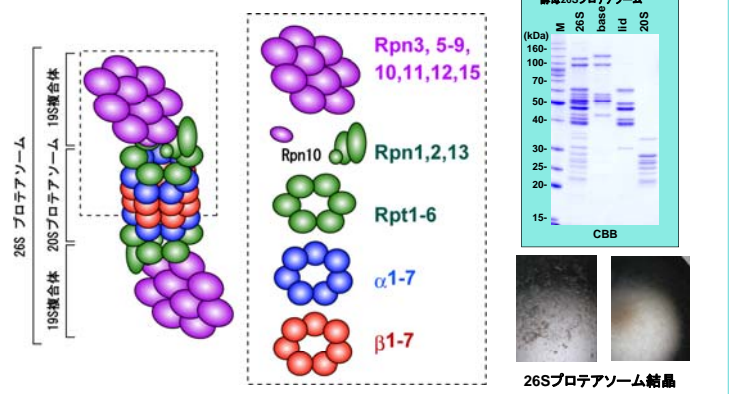
細胞内ではさまざまなタンパク質が合成されるだけでなく、役割を終えたタンパク質、構造に異常を生じたタンパク質が絶えず分解され、新しく合成されるためのアミノ酸として再利用されている。プロテアソームは細胞内の主要なタンパク質分解酵素であり、20Sの触媒ユニットと19Sの調節ユニットから構成された26Sプロテアソームを形成することで、高い選択制と厳密な制御のもとに標的となるタンパク質を分解する生命科学史上最も巨大で複雑なタンパク質分解装置である。ターゲットタンパク質研究プログラムでは、この26Sプロテアソームの動態と作動機構の構造学的特性を解明することにより、本酵素が担う基本的生命現象を明らかにすると共にその解明を通して生命医科学研究の発展に貢献することを目標としている。



研究課題

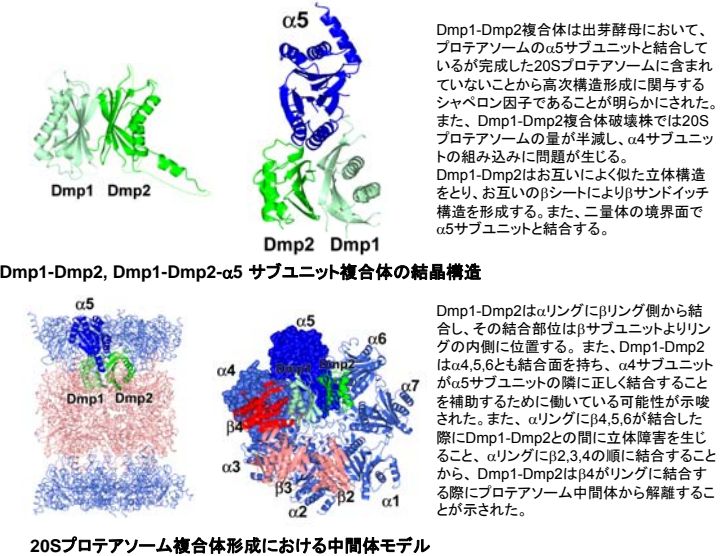
- (1) 超分子複合体26Sプロテアソームの立体構造解析。
- (2) プロテアソームの複合体形成機構解析。
- (3) プロテアソーム相互作用分子群(Proteasome Interacting Proteins: PIPs)の網羅的同定と分子構造を基盤とした作動機構の解明。

26Sプロテアソームの結晶化

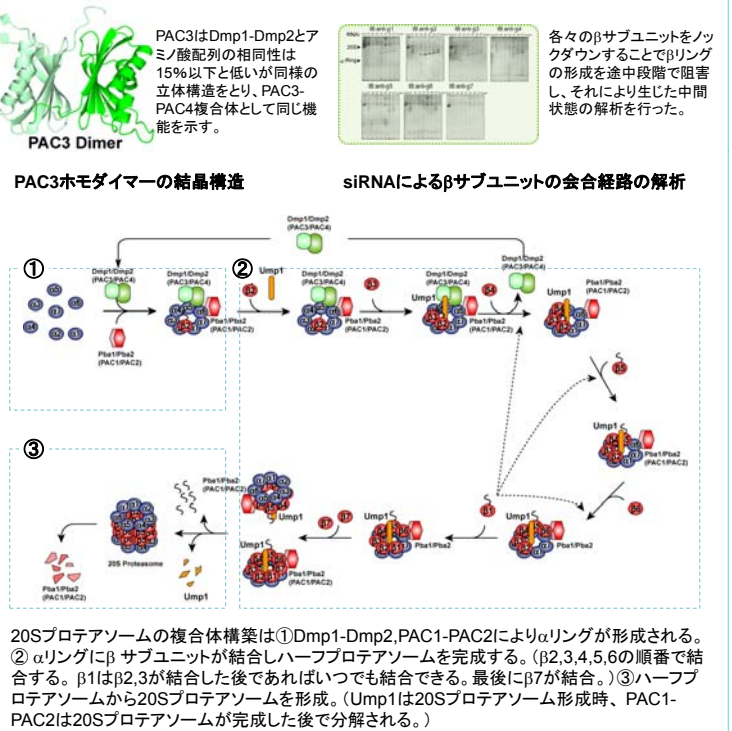


プロテアソーム複合体形成 ①

真核生物の20Sプロテアソームではプロテアソームに特異的なシャペロンタンパク質が複合体の形成に関与している。真核生物の20Sプロテアソームは α 1,7 β 1,7(ハーフプロテアソーム)の2層のリングが2回軸対称により四層リングの複合体を形成しており、その分子集合過程は① α リングの形成、② α リングへの β サブユニット結合によるハーフプロテアソームの形成、③ハーフプロテアソーム2分子の会合による20Sプロテアソーム形成の順に行われている。そして、この過程において①の α リング形成時にシャペロンタンパク質PAC1-PAC2及びPAC3-PAC4複合体(酵母ではPba1-Pba2、Dmp1/Pba4-Dmp2/Pba3複合体)が関与し、②、③の過程ではUmp1が関与している。



プロテアソーム複合体形成 ②



まとめ

- 1) Dmp1-Dmp2複合体を酵母の20Sプロテアソーム分子集合のためのシャペロンとして同定した。
- 2) Dmp1-Dmp2, Dmp1-Dmp2- α 5サブユニット複合体の立体構造をX線結晶構造解析により決定した。
- 3) ヒトのプロテアソーム複合体形成シャペロンPAC3の立体構造をX線結晶構造解析により決定した。
- 4) Dmp1-Dmp2, Dmp1-Dmp2- α 5の構造を基にした機能解析より、 α リング構築における役割、 β サブユニット結合時の解離の反応機構を明らかにした。
- 5) α リングへの β サブユニット会合の経路を明らかにした。

- 1) Hirano, Y. *et al.* A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes. *Nature* 437, 1381-1385 (2005)
- 2) Hirano, Y. *et al.* Cooperation of multiple chaperones required for the assembly of mammalian 20S proteasomes. *Mol. Cell* 24, 977-984 (2006)
- 3) Yashiroda, H. *et al.* Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes. *Nature. Struct. Mol. Biol.* 15, 228-236 (2008)
- 4) Hirano, Y. *et al.* Dissecting beta-ring assembly pathway of the mammalian 20S proteasome. *EMBO J.* 27, 2204-2213 (2008)
- 5) Murata, S. *et al.* Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nature. Rev. Mol. Cell Biol.* In press

