

小胞輸送を制御する タンパク質複合体の構造機能解析

代表機関：高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所

代表研究者：若槻壮市

背景

- 細胞内には、物質を移動させる「小胞輸送」というしくみがある
- これにはタンパク質の複雑なネットワークが関与している
- 構造・機能解析から、このネットワークを分子レベルで理解する

成果

- 小胞輸送にかかわる数種のタンパク質複合体の構造解析に成功
- 構造に基づく機能解析と、機能面からの構造解析対象選定が効果をあげた

私たちの体を構成する細胞の中には、膜で囲まれた「細胞小器官」という小さな区画がいくつもあります。細胞小器官はそれぞれ仕事を分業しており、そこではたらくタンパク質や使う材料が異なります。そのため、細胞小器官の間ではたえずさまざまな物質が移動しています。

これらの物質がちゃんと目的地にたどり着くために、細胞には「小胞輸送」というしくみがあります。小胞とは、細胞小器官の膜がくびれ、切り離されることでできる小さな袋のことです。膜がくびれるときに、細胞小器官の中にある物質が小胞に積み込まれます。そして、小胞が目的となる細胞小器官まで移動すると、今度はその細胞小器官の膜と融合して、積まれていた物質が

受け渡されるのです。

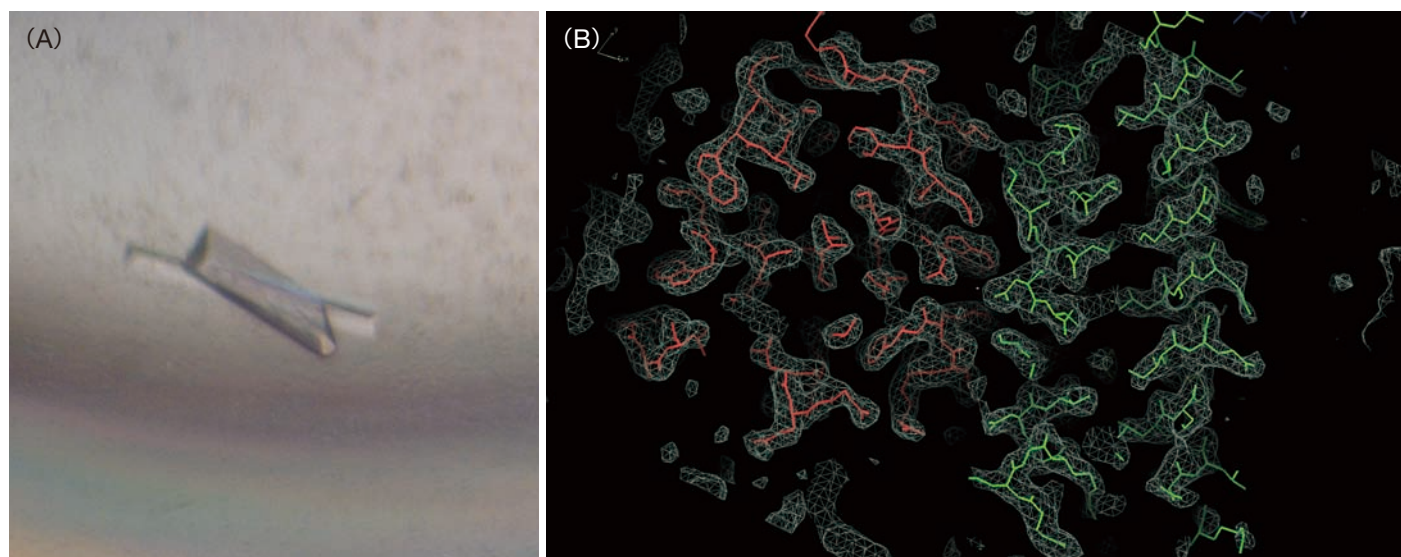
こうした小胞輸送の一連のしくみは、さまざまなタンパク質がネットワークを形成することで制御されています。本課題では、小胞輸送にかかわるタンパク質のうち、高難度とされるタンパク質複合体や膜タンパク質の構造解析に取り組んできました。

まず、植物細胞において細胞外の物質を取り込むときに重要な役割を果たす酵素(Rab5 GTPase)を活性化する因子(Vps9a)を突き止め、両者の複合体の構造解析に成功しました。「制御C1」のグループと共同でこの酵素の反応を制御する化合物のスクリーニングを行い、候補化合物を見いだしました。

また、小胞の形成にかかわるARFや

ARLというタンパク質群を中心に、これらのタンパク質がどのタンパク質と協調してはたらくているかを調べました。そして、組み合わせが明らかになったARF6とMKLP1の複合体、ARL1とArfaptin-1の複合体の構造解析に成功しました。後者については、構造解析の結果、タンパク質どうしの相互作用にかかわるアミノ酸がわかったので、これらのアミノ酸がどのような役割をしているかを実験によって調べています。

さらに、小胞体からの小胞の形成にかかわっているタンパク質を生化学的手法で調べて、構造解析によって重要な知見が得られる可能性のあるタンパク質や複合体の選定を行っています。これまでに、小胞の形成にかかわる酵素(Sar1p GTPase)や、小胞を覆っていて積荷を取り込むはたらきもするコートタンパク質が、どのようなタンパク質と複合体をつくるかを明らかにしています。このような機能解析によって蓄積された知見をもとに、今後、立体構造の解析をさらに推進していきます。



(A) は ARL1 と Arfaptin-1 の複合体の結晶、(B) はその電子密度図で、両タンパク質が結合する面の部分を示している。図版提供：若槻壮市