

タンパク質輸送と糖鎖修飾の構造ゲノム科学
糖タンパク質輸送に関わる GGA タンパク質の X 線結晶構造・機能解析
高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所
若槻壮市

細胞内タンパク質輸送系と糖鎖修飾系の構造ゲノム科学プロジェクト

様々な細胞内小器官を含む真核細胞では、細胞内のタンパク質を正確に分配し輸送することが生命活動を営むための必須条件である。従って、このタンパク質輸送系に関わるタンパク質群の機能と構造を明らかにすることは、生命現象の成り立ちを解明する上で非常に重要である。また、ヒトゲノム計画から得られるタンパク質を活性のある形で大量に発現、精製する事は、基礎研究だけでなく医学応用の面からも重要である。その際、タンパク質の翻訳後の糖鎖修飾系の機構を明らかにすることが必要である。タンパク質の翻訳後修飾は、小胞体、ゴルジ体、細胞膜等の細胞内タンパク質輸送系と密接に関わっている。そこで、当該分野の生化学、細胞生物学グループと研究ネットワークを形成し、これらのタンパク質の発現、精製、質量分析、X 線結晶構造解析、NMR 構造解析、機能解析を系統立てて進める。また、これらの構造・機能解析を通じて、糖タンパク質の修飾を酵母のようなより下等な種でおこなえる系を構築することも目標とする。

糖タンパク質輸送に関わる GGA タンパク質の X 線結晶構造・機能解析

数年前まで、AP-1 という複合体が行っていると考えられていたトランスゴルジ網から糖脂質等を分解するリソソームへの糖タンパク質の運搬が実は GGA というヒト由来タンパク質が行っている事がわかり、本研究では GGA1 の N 端ドメインとレセプターペプチドとの複合体の 3 次元構造に基づいてその分子機構を明らかにした(下図(ステレオ), *Nature*, (2002) **415**, 937-941)。また、その認識機構がソータリンやリポタンパク質受容体関連タンパク質等の他の重要な受容体にも共通していることを明らかにした。

今後は同タンパク質の他の部分や相互作用をしているタンパク質との複合体の 3 次元構造についても解析を進め、ゴルジ体からのタンパク質輸送の全容の解明に努める。また、文部科学省のタンパク 3000 プロジェクトの一環として計画が検討されている「大学等の目的指向型構造ゲノム科学」の一つとして、小胞体やゴルジ体で同時に行われているタンパク質の糖鎖修飾とそれをコントロールしている輸送タンパク質群について網羅的な構造・機能解析を提案する。ここで得られた GGA1-VHS の構造はその端緒をなすものである。

