

オートファジーに関わる Atg16L コイルドコイルドメインの構造解析

中村健介^{1,2}, 上久保裕生³, 牧尾尚能², 川崎政人², 加藤龍一^{1,2}, 片岡幹雄³, 若槻壮市^{1,2}

(¹総研大・物構,²高エネ研・構造生物,³奈良先端大・物質創成)

オートファジーとは細胞内の蛋白質を分解する仕組みであり、その主な作用は長寿命蛋白質の分解である。中でもマクロオートファジーにおいては、オートファゴソームと呼ばれる脂質二重膜構造がオルガネラなどの細胞成分を選択的に包み、液胞・リソソームと膜融合することにより、取り込まれた成分と内膜を分解することが分かっている。しかし、このプロセスにおける膜の新生・成長・基質認識などの詳しい作用機構までは未だ明らかになっていない。

このうち、新生膜の成長は Atg12-Atg5-Atg16L 複合体の新生膜への局在によって制御されていると考えられてる。E3 Ligase 様の活性を持った Atg12-Atg5 結合体が新生膜に局在するには、自己多量体化する Atg16L に結合し 800 kDa ほどの複合体を形成することが必須である。

我々は、この巨大複合体の構造から新成膜の成長過程との関わりを明らかにすることを目的に、この足場タンパクとして働く Atg16L の自己多量体化領域を含むコイルドコイルドメインの構造解析を試みた。まず、SAXS(X 線溶液散乱)により、Atg16L コイルドコイルドメインは 1 ~ 2 量体で棒状の構造をとっていることが分かった。このことから、この領域のみではなく他のドメインなどと協調的に、複合体の大きさから予想される 8 量体程度の複合体を作ると考えられた。現在、構造の解かれていない同ドメインの X 線結晶構造解析を試みており、4 Å 程度までの反射が見られる結晶を得て改善を試みている。