

## トランスロコン装置による動的なタンパク質膜透過機構

濡木 理 (東京大学 医科学研究所)

タンパク質が生体内で適切に機能するためには、タンパク質の合成の場である細胞質から各細胞内小器官へと運ばれたり、細胞表面に分泌されたりする必要がある。その過程において、多くのタンパク質は、生体膜を越えて輸送されていく。生体膜は通常イオンなどの小分子すら透過させない性質（膜透過障壁）を保っているが、生体膜には巨大なタンパク質を輸送するために Sec トランスロコンと呼ばれるタンパク質を膜透過させる為の孔が存在している。Sec トランスロコンは通常は閉じており（クローズド型）、タンパク質が膜透過するときのみ開く。Sec トランスロコンを介したタンパク質の膜透過は、生物が生きていくために必須の機構であり、国内外で基礎研究が盛んに進められている。細菌においては膜タンパク質 SecYE 複合体が Sec トランスロコンを形成し、モータータンパク質である SecA ATPase が SecY と相互作用して膜透過反応を起こすことが知られているが、その詳細なメカニズムは不明のままとなっていた。

本研究では、高度好熱菌由来 SecYE 複合体の立体構造を X線結晶構造解析によって決定し(図1)、その構造をもとに機能解析を進めた。その結果、Sec トランスロコンはタンパク質の膜透過にともなって少なくとも2つの状態(プレオープン型とクローズド型)(図2)をとることが明らかとなった。プレオープン型ではクローズド型と異なり、細胞質側の矢印で示した部位に疎水性の凹みが存在し、膜透過するタンパク質との相互作用部位を形成していると考えられる。

さらに我々は SecA との相互作用の研究を進めた結果、SecY と SecA との特異的相互作用部位を同定し、SecA との相互作用により SecY がクローズド型からプレオープン型へ構造転移することを示した。一方、SecA も SecY との相互作用によって SecA の内部にある IRA1 と NBF1 という領域の間が広がる構造転移を起こすことを突き止めた。この構造変化によって SecYE, SecA が共に活性化状態となり、タンパク質の膜透過反応を開始するというモデルを提唱した。

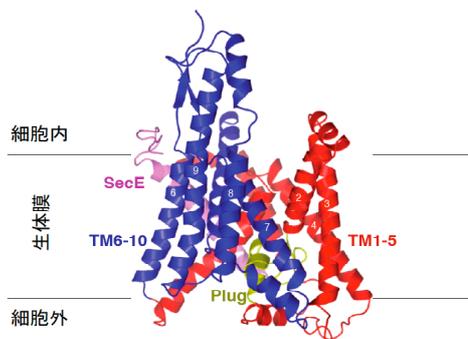


図1 SecYE タンパク質の構造モデル

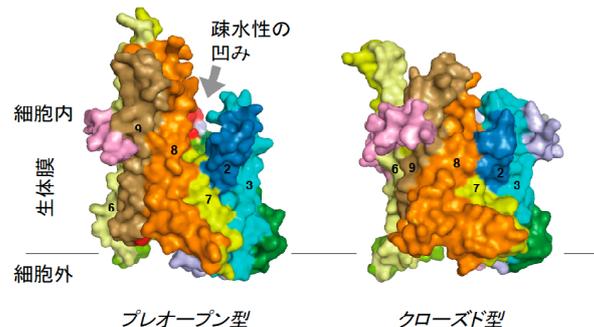


図2 Secトランスロコンのプレオープン型とクローズド型