

News Release

(公財)微生物化学研究会

微生物化学研究所

平成 23 年 11 月 9 日

オートファジーに必須な酵素複合体の立体構造を解明

ポイント

- オートファジーを制御する酵素複合体 (Atg7-Atg10、Atg7-Atg3) の立体構造を解明
- Atg7 は既知の活性化酵素とは顕著に異なる様式で 2 種類の結合酵素を認識
- オートファジー特異的薬剤の開発が期待される

■背景

オートファジーは真核生物に普遍的な細胞内浄化システムの一つで、変性タンパク質や異常なミトコンドリア、細胞内に侵入した病原性細菌などを分解することにより様々な病態(がん、神経変性疾患、感染症等)に関与することが知られています(図 1)。

オートファジーの進行にはユビキチン様タンパク質 Atg8 と Atg12 が、活性化酵素 Atg7 によって活性化され、それぞれの結合酵素である Atg3 および Atg10 へと受け渡されることが必須です。しかし、これまで Atg7-Atg10、Atg7-Atg3 複合体の詳細な結合様式は不明でした。

■研究手法と成果

当研究所の野田展生主席研究員、的場一晃博士研究員らは、北海道大学・稲垣冬彦特任教授のグループと共同で、Atg7-Atg10 複合体、Atg7-Atg3 複合体の立体構造を X 線結晶構造解析によって明らかにしました。その結果、Atg7 は既知の活性化酵素とは顕著に異なる様式で 2 種類の結合酵素を認識することが明らかとなりました(図 2)。さらに精製タンパク質を用いた生化学的解析の結果、Atg7 による Atg8、Atg12 の Atg3、Atg10 への受け渡し反応は、従来の定説に反してその組み合わせに特異性を示さないことが明らかとなりました。

■今後の期待

以上の知見は、通常のユビキチン様修飾系とは全く異なるオートファジー固有のものであり、それを活用したオートファジー特異的な制御剤の開発が期待されます。

■発表雑誌

◆雑誌名: Nature Structural & Molecular Biology

◆論文タイトル: Noncanonical recognition and UBL loading of distinct E2s by autophagy-essential Atg7

◆著者: *Yamaguchi, M., *Matoba, K., Sawada, R., Fujioka, Y., Nakatogawa, H., Yamamoto, H., Kobashigawa, Y., Hoshida, H., Akada, R., Ohsumi, Y., **Noda, N. N. and **Inagaki, F.

*Co-first authors **Corresponding authors

◆DOI 番号: 10.1038/nsmb.2451

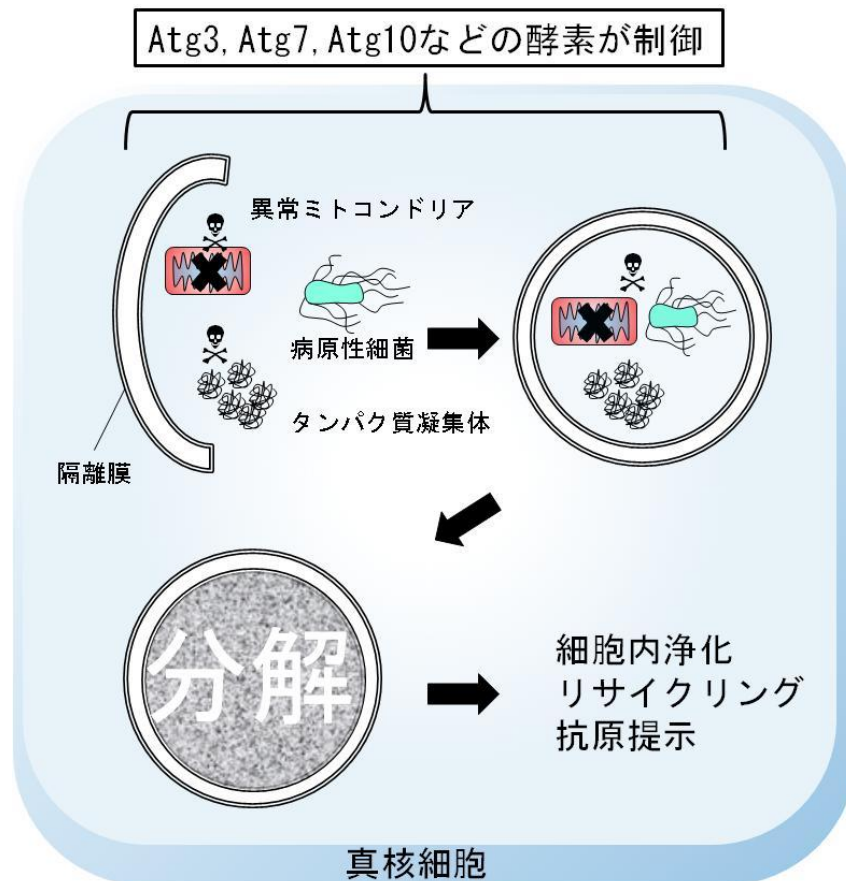


図 1: オートファジーの模式図

隔離膜が湾曲しながら伸長し、分解対象(異常ミトコンドリア、病原性細菌、タンパク質凝集体など)を取り囲む。この過程は Atg3, Atg7, Atg10 などの酵素群が制御する。最終的に分解物は栄養源や抗原提示などに利用される。

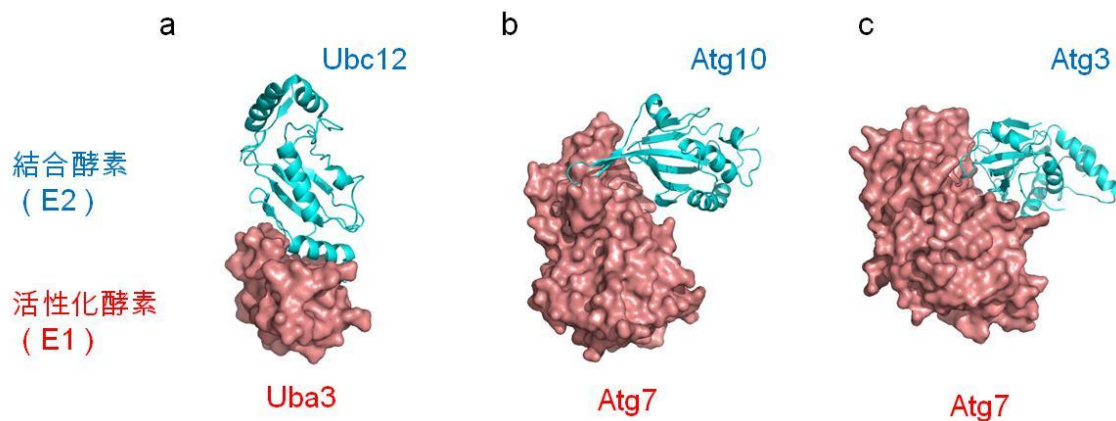


図 2 : 活性化酵素-結合酵素複合体の比較

活性化酵素と結合酵素の構造。活性化酵素(E1):ピンク色、結合酵素(E2):水色。

(a) 既知のユビキチン様修飾系では E2 (Ubc12) の α -ヘリックスを介して、E1 (Uba3) と結合するのに対して(PDB 1Y8X)、今回明らかにした(b) Atg7-Atg10 複合体、(c) Atg7-Atg3 複合体では顕著に異なる結合様式で結合していた。

■本研究への支援

本研究は JSPS 科研費 23687012 および MEXT 科研費 24113725 の助成を受けて行われたものです。

お問い合わせ

微生物化学研究所(微化研) 知的財産情報部

電話:03-3441-4173(代表) E-mail:chizaijoho@bikaken.or.jp