

【目的】 オートファジーは真核生物に保存された細胞内分解システムであり、飢餓などに応じて細胞質成分を非選択的に分解して、細胞内成分の再構成に関与している。一方で、細胞の恒常性維持のために、ミトコンドリアなどの損傷したオルガネラや細胞に侵入してきた細菌などを選択的に認識して分解することにもオートファジーは関与している。後者は特に選択的オートファジーと呼ばれ、がんや神経変性疾患、感染症などの疾患に関与しているものの、その基本的なメカニズムに関する知見は乏しい。本研究では、すべての選択的オートファジー経路に関わる Atg11 と、ミトコンドリア外膜上に発現しオートファジーによる選択的ミトコンドリア分解（マイトファジー）に関わる Atg32 に着目した。これらの分子構造や相互作用様式を明らかにすることで、選択的オートファジーの分子機構をタンパク質レベルで明らかにすることを目指した。

【方法】 Atg11 および Atg32、両者に結合するとされる Atg8 を昆虫細胞発現系または大腸菌発現系を用いて調製した。動的光散乱法、CD スペクトル、超遠心分析などにより各種試料の物理化学的性質を確認した。Atg32 の細胞質領域 C 末端側については、X 線結晶構造解析により構造を決定した。生化学的手法と併せて、巨大脂質膜リポソームを用いた脂質膜上でのタンパク質間相互作用の解析を行った。

【結果】 種々の方法による性状解析から、巨大タンパク質 Atg11 は細長い分子であり、かつ平行な二量体を形成していることが示唆された。結晶構造解析により、Atg32 の細胞質領域 C 末端側は低分子量 GTPase に類似した立体構造を有することが明らかとなった。タンパク質間相互作用解析により、Atg32 は Atg11 と Atg8 両者に結合するが、Atg11 と Atg8 の間に直接的な相互作用はないことが明らかとなった。

マイトファジーに関わるタンパク質間の相互作用

