



オートファジータンパク質群の 動的相互作用と分子集合形態の解析

やまもと はやし

山本 林

東京大学 医学系研究科 講師

Web page: <http://www.cellcycle.m.u-tokyo.ac.jp/>

研究概要

出芽酵母ではオートファジーの誘導に伴って複数の Atg タンパク質が集積し、オートファゴソーム形成のための分子基盤となる PAS (pre-autophagosomal structure) が形成される。PAS は各 Atg タンパク質が 50 分子以上集積した高次分子集合体であり、Atg9 ベシクルなどの膜成分も含むと考えられている。これら Atg タンパク質群が時空間的に協調して機能することでオートファゴソーム膜の伸長・変形といった複雑な膜動態が成し遂げられるが、個々の Atg タンパク質の相互作用や集積メカニズムなど未解明の課題も多く残されている。これまでに我々は、PAS の基礎構造である Atg1 複合体について解析を進め、Atg13 の脱リン酸化による Atg1 複合体の形成制御機構を明らかにしてきたが、その過程で Atg1 複合体の形成過程にはリン酸化を始めとする修飾に制御された多くの相互作用が介在することを見出した。さらに、これらの相互作用が Atg1 複合体だけでなく下流の Atg タンパク質群との相互作用にも寄与する可能性が示され、Atg1 複合体を基盤とした「広範な相互作用ネットワーク」の存在が示唆された。そこで本研究では、主要 Atg タンパク質群の分子集合過程における相互作用ネットワークに着目し、これらの相互作用がオートファゴソーム形成の進展とともにどのように変遷していくのか、といった相互作用の動的変化を含めた全体像を明らかにすることを目指している。

代表論文

1. Yamamoto, H., Kakuta, S., Watanabe, T.M., Kitamura, A., Sekito, T., Kondo-Kakuta, C., Ichikawa, R., Kinjo, M., and Ohsumi, Y. Atg9 vesicles are an important membrane source during early steps of autophagosome formation. *J. Cell Biol.* 198: 219-233 (2012)
2. Fujioka, Y.*, Suzuki, S.W.*, Yamamoto, H.*, Kondo-Kakuta, C., Kimura, Y., Hirano, H., Akada, R., Inagaki, F., Ohsumi, Y., and Noda, N.N. Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21: 513-521 (2014)
*co-first authors
3. Kakuta, S., Yamamoto, H., Negishi, L., Kondo-Kakuta, C., Hayashi, N., and Ohsumi, Y. Atg9 vesicles recruit vesicle-tethering proteins Trs85 and Ypt1 to the autophagosome formation site. *J. Biol. Chem.* 287: 44261-44269 (2012)

キーワード

yeast
autophagosome formation
Atg proteins
molecular mechanism
interaction network

phosphorylation