

ゴルジ膜タンパク質 YIPF3/YIPF4 はオートファジーによるゴルジターンオーバーを制御する

bioRxiv. 10.1101/2023.08.09.552599 (2023) (In revision, *EMBO J.*)

橘田真理、上西達也、東桃子、志摩喬之、西野耕平、中村 暢宏、小迫英尊、吉森保、久万亜紀子

オートファジーは細胞質成分の分解およびリサイクルを担うシステムである。オートファジーは、細胞質成分を非選択的に取り囲んで分解するが、オートファジー受容体を介して特定のオルガネラやタンパク質などを選択的に分解することもできる。*Atg5*KO マウスの脳に集積する定量プロテオミクスを用いてオートファジー関連因子のスクリーニングを行ったところ、機能の知られていないゴルジ体膜タンパク質 YIPF3 と YIPF4 を候補因子として同定した。YIPF3 と YIPF4 は複合体を形成し、YIPF4 は YIPF3 の発現を安定化させていることが報告されているが、その機能についてはほとんど分かっていない。これらの因子は、オートファジーを誘導する飢餓条件において、局在解析によりオートファジータンパク質やゴルジタンパク質と共局在すること、また、ゴルジ体タンパク質と一緒に飢餓依存的にタンパクレベルが低下することが分かった。さらに、YIPF3 のみがオートファジー受容体に必要な特徴的配列（LIR モチーフ）を持つことから、ゴルジ体選択的オートファジーの受容体として働く可能性を考えた。そこで、イメージングおよび生化学的に解析する新規のゴルジファジー活性の評価系を構築した。これにより、ゴルジファジー解析を容易にし、活性の変化を鋭敏に捉えることが可能となった。このアッセイ系を用いて解析を行ったところ、YIPF3-YIPF4 複合体は、LIR モチーフ依存的にオートファジータンパク質 ATG8s と結合し、オートファジーによるゴルジ体の分解に必要であることを見出した。興味深いことに、主要な ER ファジー受容体 TEX264 の配列と一致して、LIR モチーフ上流に同様のリン酸化領域が認められた。その領域の変異体を作製し解析したところ、YIPF3 の LIR のリン酸化がオートファジータンパク質 ATG8s との結合を強化し、ゴルジファジー活性を制御することが示唆された。

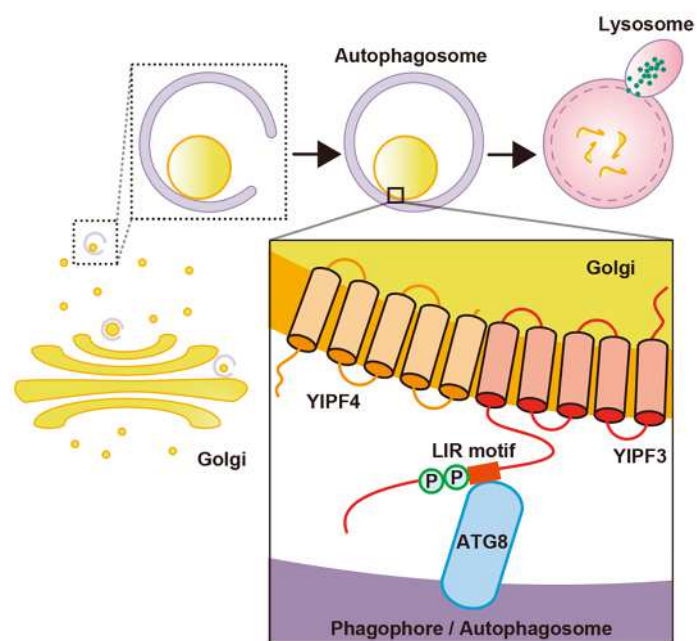


図 YIPF3/YIPF4 によるゴルジファジーの制御モデル