

ミトコンドリアの外膜タンパク質に関する新事実

今井 賢一郎

配列解析チーム
産総研特別研究員



配列解析チームP. Hortonチーム長と分子機能計算チームのM. Gromiha主任研究員との共同研究で、ミトコンドリアの外膜タンパク質についてこれまでの予想と大きく異なる興味深い研究結果を得ることができたので、紹介致します。

ミトコンドリアの祖先は、好気性バクテリアだと考えられています。ミトコンドリア外膜には、祖先であるバクテリア同様、 β バレル型の膜タンパク質が存在します。今回注目するのは、ミトコンドリア β 型膜タンパク質(MBOMP)です。バクテリアの β バレル型外膜タンパク質(BBOMP)の配列や構造解析をもとにした予測から、ミトコンドリアには、100種類以上のMBOMPが存在するだろうというのが一般的な見方でした。しかし、現在わかっているMBOMPは、Tom40、Sam50、Mdm10、VDAC、Mmm2のわずかに5種類で、実験的に新たにMBOMPを見つけようにも時間と労力がかかります。しかし、この現状を打破したのが、Kutik¹⁾らによるMBOMPの外膜局在化シグナル「 β シグナル」の発見でした。

β シグナルは、8つのアミノ酸残基で特徴づけられるアミノ酸配列モチーフです。私たちの解析で、5種類のMBOMPすべてにおいて、 β シグナルが異なる生物種間においても保存されている配列モチーフであることがわかり、 β シグナルをもとにした配列解析により、真核生物のプロテオーム情報から新規MBOMPの探索が可能となりました。そこで、私たちは、 β シグナルと二次構造予測等の配列解析を組み合わせ、新規ミトコンドリア β 型外膜タンパク質の網羅的な探索を行いました²⁾。

探索の結果は、驚いたことにこれまでの予想と大きく異なるものでした。今までに分かっている5種類のMBOMPを除けば、新しく見つかったMBOMP候補はUth1というタンパク質のみだったのです。もし、すべてのMBOMPが β シグナルにより、外膜に組み込まれているとするならば、100種類以上あるといわれていたMBOMPの数は、実際は非常に少なく、わずかに6種類

程度ということになります。

では、なぜ、予想と大きく異なる結果になったのか、その答えを解く鍵は、その構造にありそうです。ごく最近、MBOMPとして初めてヒトのVDAC1の立体構造が解かれました³⁾。現在、立体構造が分かっているBBOMPは、30種類程度ありますが、そのすべてが、偶数本の膜貫通セグメントで構成されています。しかし、VDAC1の場合は、膜貫通セグメントは19本で、奇数本で構成されていることがわかりました。つまり、BBOMPとMBOMPでは、そもそもタンパク質の構造パターンが異なる可能性があります。そのため、BBOMPの配列や構造解析をもとにした予測では、MBOMPをしっかりと見積もることができなかつたのではないのでしょうか。また、 β シグナルは、19本目の膜貫通セグメントとよく一致しています。バクテリアからミトコンドリアへの進化過程で、膜貫通セグメントが一本増えたという変化と β シグナルの獲得には何か大きな関係があるのかもしれません。

References

- 1) Dissecting membrane insertion of mitochondrial β -barrel proteins, S. Kutik et al., *Cell*, **132** (6):1011-1024, 2008.
- 2) Mitochondrial β -barrel Proteins, an Exclusive Club?, K. Imai, M.M. Gromiha and P. Horton, *Cell*, **135** (7):1158-1159, 2008.
- 3) Solution structure of the integral human membrane protein VDAC-1 in detergent micelles, S. Hiller et al., *Science*, **321** (5893) 1206-1210, 2008.

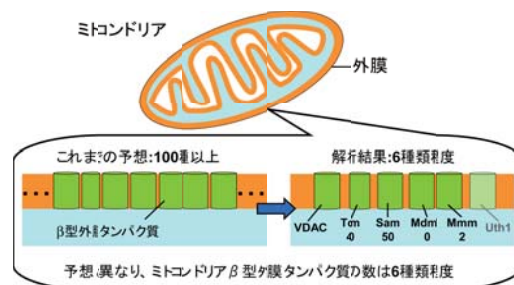


図:ミトコンドリア β 型外膜タンパク質の種類に関するこれまでの予想と本研究による解析結果