

Sec7 ドメイン：低分子量 GTPase ARF ファミリータンパク質は、ヌクレオチド交換因子 (ARF-GEF) によって不活性な GDP 結合型から活性な GTP 結合型へと変換され、様々なエフェクタータンパク質と結合し細胞内小胞輸送を調節する。Sec7 ドメインはこの ARF-GEF に存在する GDP/GTP 交換反応を触媒するドメインである。その名前は、酵母においてゴルジ体で小胞輸送を調節する *SEC7* 遺伝子産物から由来する。Sec7 ドメインは進化的によく保存された約 180 アミノ酸残基からなっており、哺乳類において Sec7 ドメインを有するタンパク質は 15 種類存在する。Sec7 ドメインは細胞内小胞輸送の阻害剤として広く使われている薬物ブレフェルジン A (BFA) の標的である。ARF-GEF のうち、分子量の大きい GBF1, BIG1 および BIG2 は BFA に感受性であるのに対して、他の ARF-GEF は非感受性である。

(申 惠媛 京都大・生命科学ユニット)

GRIP ドメイン：ゴルジ体に局在しコイルドコイル構造を持つ golgin ファミリータンパク質のうち、C 末端に GRIP (golgin-97, *RanBP2alpha*, *Imh1p* and *p230/golgin-245*) ドメインを有するタンパク質群が存在する。GRIP ドメインを有する golgin タンパク質には、ヒトでは golgin-97, golgin-245/p230/tGolgin-1, GCC88, GCC185 の 4 種類が、酵母では *Imh1p* がある。GRIP ドメインは golgin タンパク質のゴルジ体への局在化に必要であると考えられている。golgin-97 や golgin-245 は、GRIP ドメインが低分子量 GTPase Arl1 の活性型 (GTP 結合型) と結合することでゴルジ体へリクルートされる。また、酵母の *Imh1p* も GRIP ドメインを介して Arl1p 依存的にゴルジ体に局在する。golgin-245 の GRIP ドメインと Arl1 の複合体の結晶構造解析により、GRIP ドメインはホモ二量体を形成し、それぞれの GRIP ドメインが一つの Arl1 と結合することが示されている。

(申 惠媛 京都大・生命科学ユニット)



Geminin：DNA 複製のライセンス化阻害因子である Geminin は、DNA 複製が開始された後、ライセンス化因子が再び複製開始点へ結合しないように制御することで、DNA 複製機構を正常に保っている。細胞周期が S 期に進入すると、Geminin の発現量が増加し、DNA 複製と同時にライセンス化因子である Cdt1 (Chromatin licensing and DNA replication factor 1) と結合して、複製開始点から Cdt1 を引き離すことでライセンス化を阻害する。一方、M 期後期から G₁ 期においては、N 末端にある destruction-box が APC/C (Anaphase Promoting Complex/Cyclosome) により認識され、ユビキチン化を受けることで、プロテアソームで分解あるいは不活性化される。細胞周期依存的に発現量が変動することから、細胞周期進行を可視化できる蛍光プローブの Fucci (Fluorescent, ubiquitination-based cell cycle indicator) に、その一部が利用されている。

(押川清孝 九州大・生体防御医学研)

Nbr1 (Neighbor of BRCA1 gene 1)：オートファゴソーム局在蛋白質 LC3 と直接に相互作用し分解されるオートファジーの選択基質の一つ。Nbr1 は、p62 と同様にユビキチン化カーゴをオートファゴソームに選択的に輸送するレセプターないしはオートファゴソーム形成部位に集めるアダプター分子であると提唱されている。一方、活性化 p38 MAP キナーゼと結合しその活性を抑制することや、後期エンドソームに局在し受容体型チロシンキナーゼや線維芽細胞成長因子受容体のエンドサイトーシスを制御することが報告されている。Nbr1 は、ヒトアルコール性肝炎等で確認されるマロリー小体やミオパチーで確認される凝集体に局在するが、その病態生理的意義は不明である。

(小松雅明 東京都医学総合研究所)