

要 旨

オートファジーは細胞内の主要な分解系であり、二重膜オルガネラであるオートファゴソームの新生を通してその中に細胞質成分を隔離し、リソソームへと輸送することで分解を行う。栄養飢餓になると約20種類のオートファジー関連 (Atg) タンパク質が集積して pre-autophagosomal structure (PAS)を形成し、オートファゴソーム新生に働くが、PASがどのような構造体であるのか長年の謎であった。我々はオートファジー始動を担う Atg1 複合体がその構成因子 Atg13 の脱リン酸化依存的に液-液相分離すること、その結果形成された液滴が PAS の実体であることを突き止めた (1, 2)。PAS は液体の性質を使ってオートファゴソーム形成に必要な酵素反応を促進する反応場として機能する。液-液相分離は PAS の形成以外に、オートファジーの分解基質タンパク質の制御にも働く。我々は試験管内再構成実験を通して、隔離膜が液-液相分離したタンパク質液滴の選択的隔離に秀でている一方、固体状に凝集したタンパク質の隔離を不得手としていることを明らかにした (2, 3)。本セミナーでは、液-液相分離がオートファジーに果たすこれら2つの役割について、最新の知見を交えて紹介したい。

参考文献

1. Fujioka, Y., Alam, J. M., Noshiro, D., Mouri, K., Ando, T., Okada, Y., May, A. I., Knorr, R. L., Suzuki, K., Ohsumi, Y. & Noda, N. N. Phase separation organizes the site of autophagosome formation. *Nature* **578**, 301-305, (2020).
2. Fujioka, Y. & Noda, N. N. Biomolecular condensates in autophagy regulation. *Curr. Opin. Cell Biol.* **69**, 23-29, (2021).
3. Yamasaki, A., Alam, J. M., Noshiro, D., Hirata, E., Fujioka, Y., Suzuki, K., Ohsumi, Y. & Noda, N. N. Liquidity is a critical determinant for selective autophagy of protein condensates. *Mol. Cell* **77**, 1163-1175, (2020).