

J. Neurosci. (2016) 36: 4276-7295

## Protein Crowding within the Postsynaptic Density Can Impede the Escape of Membrane Proteins

シナプス後部肥厚でタンパク質が密集し込み合っていることで膜タンパク質が出ていくのを妨げることができる

Tuo P. Li, Yu Song, Harold D. MacGillavry, Thomas A. Blanpied, and Sridhar Raghavachari

グルタミン酸受容体のシナプス後部肥厚(PSD)近傍での、膜上における(側方への)拡散や位置決めを制御するメカニズムが、興奮性シナプスの強度を決める。PSDの足場タンパク質は受容体にとっての沢山の結合相手であることに加えて、電子顕微鏡での観察でもPSDがとても込み合っていることから、その結合に関わらず込み合っていることが受容体の拡散を制限している可能性が示唆されていた。しかし分子がとても込み合っていることが受容体を保持することに寄与しているかはよく判っていなかった。著者らは実験的な手法と計算的な手法を用いることで、SDラットの海馬ニューロンでの、受容体の動きと位置決めにおける、シナプスが込み合っていることの効果を調べた。著者らはAMPA受容体のシナプスにおける拡散のモデルを作った。ここでは、光活性化によって局在を調べる顕微鏡の実験から足場タンパク質の分布が決められ、受容体と足場タンパク質の相互作用と解離速度は、単分子追跡や蛍光回復測定により調節された。シミュレーションは、受容体の大きさの多様性が、受容体が横切るかもしれないシナプス内の領域の範囲に影響を強く与えると予測した。このモデルを実験的に試すために、著者らは新しい膜貫通型のプローブを設計した。1つのPDZ結合モチーフを持つ1回膜貫通型のタンパク質は、AMPA受容体のようにシナプスに集積するが、より大きいAMPA受容体よりも移動性が高かった。さらに、1つの結合モチーフ、或いは1つのGFPを付加することで細胞質側の容積を増加させることは、小さな膜貫通型タンパク質のシナプスでの動きを遅くした。これらの結果は、込み合っていることと結合がAMPA受容体がシナプスから出ていくのを制限していることを示唆している。さらにPSD内に密度高くタンパク質が詰め込まれていることは、シナプス機能に重要な多くの膜貫通型タンパク質のシナプスにおける滞留時間を調節しているかもしれない。