

脂質セラミド選別輸送タンパク質 CERT START ドメインのX線結晶解析

○工藤紀雄¹、熊谷圭悟²、若槻壮市¹、西島正弘²、花田賢太郎²、加藤龍一¹

高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・構造生物学研究センター¹、
国立感染症研究所・細胞化学部²

小胞体で合成される脂質セラミドは、ゴルジ体へ輸送され、そこで主要膜リン脂質の一つであるスフィンゴリエリンへ変換される。脂質の生合成と選別輸送は膜生合成に不可欠であり、脂質の選別は厳密に制御されている。CERT は、セラミド特異的細胞内輸送タンパク質として同定された約 70 kDa の細胞質タンパク質である[1]。これまでの実験から、C 末 250 残基の START (Steroidogenic acute regulator-related lipid transfer)ドメインがセラミドを脂質膜から特異的に引き抜き、膜間転移を行うことが明らかにされている[1, 2]。我々は、セラミドの特異的認識機構を明らかにすることを目的に、CERT START ドメインの構造解析を行った。

CERT START ドメインの単体(アポ体)の結晶構造、および C₆-、C₁₆-、C₁₈-セラミドとのそれぞれの複合体結晶構造を 1.4 - 2.2 Å 分解能で決定した。その結果、CERT START domain は、中心部に疎水性残基が形成する長い洞窟様の構造を持ち、この空間に 1 分子のセラミドを保持することを明らかにした。また、セラミド複合体の結晶構造では、洞窟深部に位置する 4 つの残基がセラミドのアミド基、水酸基と水素結合を形成していた。これらの残基を改変した変異体を作成したところセラミド輸送活性が減少したことから、これらの残基がセラミドの認識に関与していると考えられる。

Reference [1] Hanada. *et al.*, (2003) *Nature* **426**, 803, [2] Kumgai *et al.* (2004) *J. Biol. Chem.* **280**, 6488