

ヒト由来グアニンヌクレオチド交換因子 Xpln の結晶構造解析

村山和隆^{1,2}、村山(加藤)美幸²、寺田貴帆²、白水美香子²、横山茂之²

¹東北大学先進医工学研究機構、²理化学研究所ゲノム科学総合研究センター

Rho、Rac、Cdc42 といった Rho ファミリーに属す低分子量 GTPase は細胞骨格の再構築に深く関わっている。このプロセスにおいて Rho ファミリー GTPase はシグナル伝達の際のスイッチの役割を担っており、それらはさらにグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)や GTPase 活性化タンパク質(GAP)といったタンパク質により“ ON ”の状態と“ OFF ”の状態が制御されている。

グアニンヌクレオチド交換因子 Xpln は低分子量 GTPase である Rho に対し特異的な GEF 蛋白質である。全長は 526 アミノ酸であり GEF タンパク質に典型的な DH ドメインとそれに続く PH ドメインからなる。このようなドメイン構造は GEF タンパク質において広く認められるものであるが、GTPase の選択性についてはいまだ不明な部分が多い。そこで我々は GTPase 認識のメカニズム解明のため Xpln の構造解析を行った。

タンパク質試料は DH-PH モジュール部分について、セレノメチオニン置換体として調製・結晶化した。その後フォトンファクトリー-BL17A において MAD データを 1.8 Å の分解能で測定した。プログラム SOLVE/RESOLVE を用いて位相決定し計算された電子密度は明瞭であり、引き続きモデルの構築ならびに構造精密化を行っている。結晶構造は非対称単位中に 1 分子を含み、一部電子密度の不明瞭なループ領域があるものの精密化は順調に進んでいる。配列上は構造既知の GEF タンパク質として Cdc42 に特異的な ITSN1 に相同性があり、比較検討により低分子量 GTPase の認識機構について本解析結果より構造上の知見が得られるものと考えている。