

脂質セラミド選別輸送タンパク質 CERT START ドメインと阻害剤 HPA の複合体のX線結晶解析

○工藤紀雄¹、熊谷圭悟²、松原亮介³、小林 修³、花田賢太郎²、若槻壮市¹、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、
東京大学大学院・理学系研究科・化学専攻³

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ミ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。セラミドは、細胞質に存在するセラミド特異的輸送タンパク質 CERT によって輸送されており、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[1, 2]。我々は、これまでに CERT START ドメイン単体(アポ体)と、セラミドとの複合体の結晶構造を決定し、セラミドの特異的認識機構について解析してきた[3, 4]。その結果、セラミドはタンパク質中央にある空洞部に取り込まれ、水素結合と疎水相互作用によって認識されていること、また、CERT と膜の相互作用には Ω ループ上の Trp 残基が重要であることを明らかにしてきた。しかし、セラミドはタンパク質内部の空間に取り込まれており、セラミドをどのようにタンパク質内部の空間に取り込み、放出するのか、という輸送の分子機構は明らかにされていない。

HPA-12 ((*N*-(3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-phenylpropyl)dodecamide)は、CERT の特異的阻害剤である[2, 5]。今回、我々は、CERT START ドメインと、HPA-12, 13, 14, 15, 16 の各々の複合体構造を 1.7 - 2.4 Å 分解能で決定した。HPA も CERT START ドメイン中央部の空洞部に取り込まれ、セラミドと非常に良く似た機構で認識されていた。一方、HPA 複合体と、アポ体・セラミド複合体では、 Ω ループ部の構造のみが大きく異なっており、特に Trp 残基の配置が大きく異なっていた。この結果は、セラミドの輸送には Ω ループの構造変化が重要な役割を果たしていることを示している。

Reference [1] Hanada, *et al.*, (2003) *Nature* **426**, 803 [2] Kumgai, *et al.* (2004) *J. Biol. Chem.* **280**, 6488 [3] Kudo, *et al.* (2008) 第 25 回 PF シンポジウム [4] Kudo, *et al.* (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 488 [5] Yasuda, *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 43994