

蛋白構造解析ユーザーグループ

Rab27 と Exophilin4/Slp2-a の複合体結晶構造解析

Leonard M. G. Chavas^{1,2}、伊原健太郎¹、川崎政人¹、鳥居征司³、上島珠美¹、加藤龍一¹、泉哲郎³、若槻壮市¹

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

² Faculty of Life Sciences, The University of Manchester

³群馬大学生体調節研究所遺伝生化学分野

概要

低分子量GTPase であるRabは、真核生物の細胞内で一連のエフェクターと協調して小胞輸送を制御する。Rab27 はエキソサイトーシスの経路に関わり、Griscelli症候群と呼ばれる免疫不全の一因となることが知られている。Rab27 のエフェクターであるExophilin4、またの名をSlp2-aはホスファチジルセリンに富んだ細胞膜上に局在しており、N末端側にRab27 結合ドメイン(SHD: Slp Homology Domain)を有する。Rab27 はメラニン小体や分泌小胞に局在しており、Exophilin4 との相互作用を介して細胞膜上への繫留と膜融合を行う。Rab27 にはExophilin4 も含めて 11 のエフェクターがあるが、Exophilin4 を含む幾つかのエフェクターはRab27 のみに親和性を有する一方、Rabphilin3-aなどは、Rab27 と同様にエキソサイトーシスで働くRab3 やRab8 とも相互作用すると報告されている。エキソサイトーシスで働くRabとエフェクターの選択性を説明するため、我々はRab27aとExophilin4 のSHDの複合体結晶構造を 1.8 Å分解能で決定した。Exophilin4 には、Rabphilin3-a と異なりSHD中に亜鉛イオン結合ドメインが存在しないが、Rab27a/Exophilin4 に見られる分子間相互作用は、以前に報告されているRab3a/Rabphilin3-a複合体のそれとほぼ同様であった。Rabphilin3-aはRab27 にも結合する一方、Exophilin4 はRab3 に結合しない原因として、エキソサイトーシスで働くRabの $\alpha 3$ - $\beta 5$ ループ(RabSF3)は配列がかなり異なっており、この違いをエフェクターが見分けている可能性が考えられる。実際、Rab27aの $\alpha 3$ - $\beta 5$ ループはExophilin4 のC末端側に存在する保存された(S/T)(G/L)_xW(F/Y)₂配列と相互作用しており重要そうである。また、Rab27 の $\alpha 3$ - $\beta 5$ ループ中に存在するTyr122 をアラニンに置換すると、Exophilin4 との相互作用が失われることも確認された。しかしながら、Rab3 とRab8 にRab27 の $\alpha 3$ - $\beta 5$ を移植してもExophilin4 結合能を獲得しなかったことから、 $\alpha 3$ - $\beta 5$ ループのみでエフェクターの選択性が決まるわけではないらしい。その他、すでに得られているGDP型Rab27bの結晶構造との比較も行う。