

カルモデュリン/アルツハイマー病タンパク質複合体の小角 X 線散乱

加藤裕大, 神保雄次, 和泉義信 山形大院理工

[1] これまで放射光小角X線散乱 (SR/SAXS)を用いて、カルモデュリン (CaM)とアルツハイマー病 (AD) 関連タンパク質のCaM結合部位ペプチド (ADP)との複合体の溶液構造解析を行ってきた。その結果、CaMは多数のADPと複合体を形成することが明らかとなった¹⁻³⁾。本研究では、Ca²⁺存在下とCa²⁺非存在下におけるNicの別のCaM結合部位(Nic2)、さらにカポン(CAPON)とCaMとの複合体の溶液構造を明らかにする。

[2] CaMとADPは既報告¹⁻³⁾に従って調製された。合成されたADPの一次配列を表 1 に示す。測定には酵素回折計が用いられた。散乱データから各複合体のSAXSパラメータおよび形状が評価された。

[3] 選択したADPはCaM依存性プロテインキナーゼ II (CaMKIIp)のCaM結合部位と同じく1-5-10モチーフをもつ。Nic2にはロイシン(L)から始まるモチーフが一つ、CAPONにはバリン(V)から始まるモチーフとイソロイシン(I)から始まる二つのモチーフが重なって存在する。ADPに1-5-10モチーフが存在することから、Ca²⁺/CaMとの複合体はコンパクトな球状構造をとるものと考えた。しかし、これら複合体のR₀値は、アレイ型構造をとるCaMのR₀値とコンパクトな球状構造をとるCaMKIIp複合体のR₀値との中間にあることがわかった。両ADPの二次構造をPAPIAシステムのNew Joint法により予測した結果、両ペプチドとも完全なヘリックス構造をとらないことが示された。さらに両ADPには酸性残基が含まれる。このように、複合体が中間的な構造をとるのは、標的ペプチドが部分的なヘリックス構造をとるか、複合体形成に伴い完全なヘリックス構造をとっても一次配列に酸性残基が含まれるためか、少なくとも2つの場合が考えられる。

表 1 各ペプチドの一次配列

Nic2	S S □ Q R F □ R A R N □ S G V V L A D H S
CAPON	K K K ▽ S □ M ▽ S ▽ D G ▽ K ▽ I L K K K

1) 武田まなみ他: 第 24 回 PF シンポジウム要旨集 p.59 (2007). 2) 加藤裕大他: 第 25 回 PF シンポジウム要旨集 p.94 (2008). 3) 加藤裕大他: 第 26 回 PF シンポジウム要旨集 p.69 (2009).