

LR11 Vps10p ドメインの構造生物学的研究

中田善三郎¹, 長江雅倫¹, 安井典久¹, 禾晃和¹, 高木淳一¹

¹大阪大学 蛋白質研究所 プロテオミクス総合研究センター

LDLR relative with 11 binding repeats (LR11)は 2214 アミノ酸残基から成る 1 回膜貫通タンパク質で、細胞外領域に propeptide, Vacuolar Protein Sorting 10 protein (Vps10p), YWTD β propeller repeats, epidermal growth factor-like module, 11 個の LDLR class-A repeats, 6 個の fibronectin type III repeats を持つモジュラー蛋白質である。LR11 はアルツハイマー病のリスク因子として知られ、生化学的解析によって amyloid precursor protein (APP)をエンドソームから細胞内輸送することで、分解を妨げ、 β -amyloid の形成を抑制していると考えられている。Vps10p ドメインは Carboxypeptidase Y の細胞内輸送の受容体と考えられている酵母の Vps10p の細胞外ドメインとして同定され、細胞内輸送を行う様々な蛋白質に共通に見られるドメインである。そのうちのひとつである sortilin は Vps10p ドメインを通して神経ペプチドなどと結合し輸送を行っている。ごく最近になり sortilin の Vps10p ドメインと神経伝達物質である neurotensin との複合体構造が報告され、Vps10p ドメインが 10 枚の blade からなる β propeller ドメインとジスルフィド結合に富む 10CC ドメインから成ること、またリガンドである neurotensin が β propeller のトンネル内に結合することなどが明らかになった。これに対して LR11 の Vps10p ドメインは内在性シャペロンと考えられている自分自身の propeptide をはじめ、複数のリガンドと結合することが報告されているがその認識機構の詳細はわかっていない。そこで、本研究では LR11 Vps10p ドメインについて X 線結晶構造解析及び生化学的解析を通して基質認識機構の詳細を明らかにすることを目的としている。

まず我々はリガンド非結合型 Vps10p ドメインの構造を 2.8 Å 分解能で明らかにした。その結果、LR11 Vps10p ドメインも sortilin と同様に、10 枚の blade からなる β propeller ドメインとジスルフィド結合に富む 10CC ドメインから成ることがわかった。しかし同じドメイン構成でありながら LR11 と sortilin では、10CC ドメインの位置が大きく異なっていた。また LR11 Vps10p ドメインの β propeller ドメインでは、sortilin のリガンド結合部位に 14 アミノ酸残基の挿入配列からなるループがほぼ同じ位置にきていた。このため sortilin とは異なる基質認識機構が示唆された。また、生化学的解析から自身の propeptide と特異的に結合することが確認できた。今後は propeptide との複合体構造を明らかにし、基質認識機構の詳細を明らかにしたいと考えている。