

逆行輸送関連タンパク質、ヒト由来 Evectin-2 の PH ドメインの構造学的研究

岡崎誠司¹、内田安則²、井上貴雄²、加藤龍一¹、川崎政人¹、新井洋由²、
若槻壮市¹

(¹ 高エネ機構・物構研・PF、² 東大院・薬)

リサイクリングエンドソーム(RE)は、核近縁部に存在する細胞小器官であり、エンドサイトーシスにより細胞内部へと取り込まれた物質を細胞膜へとリサイクリングする際に重要である。近年、REが物質のリサイクリングの経路のみならず、ゴルジ体から細胞膜へと至るエキソサイトーシスの経路や、細胞膜から小胞体へ向けての逆行輸送経路においても重要であることが判明してきており、REが小胞輸送の仕分け機関としても重要であることが示唆されてきている。

Evectin-2 は、N 末端に pleckstrin homology(PH)ドメインを、C 末端に膜貫通ドメイン(TMD)を有するタンパク質である。従来まで機能はほとんど未知であったが、最近になり、RE 上のホスファチジルセリン(PS)と PH ドメインを介して結合することや、trans-Golgi network(TGN)上のタンパク質とも結合することが明らかになり、逆行輸送において RE から TGN への小胞輸送に必須な機能を果たす可能性が示唆されている。我々は、RE や TGN 上での Evectin-2 の働きを明らかにするために、その X 線結晶構造解析を行った。

ヒト由来 Evectin-2 の PH ドメインの単体(アポ体)の結晶構造を、マウス由来の Evectin-2 の PH ドメイン(PDB ID: 2DHI、配列相同性 93.6%)をサーチ分子として用いた分子置換法により、1.85 Å 分解能で決定した。決定した構造は、多くの PH ドメインと同様に、2つの垂直な逆平行βシートと、C 末端の両親媒性のα-ヘリックスから構成されていた。また、ヒト Evectin-2 の PH ドメインの、PS の head group である O-ホスホ-L-セリンとの複合体の構造も 1.0 Å 分解能で決定した。この複合体から明らかにされた、ヒト Evectin-2 の PH ドメインの PS 認識機構について議論したい。