

ヒト由来 Evectin-2 の PHドメイン-O-ホスホ-L-セリン複合体 の構造解析

Structural analysis of human Evectin-2 PH domain – O-phospho-L-serine complex

岡崎誠司¹、内田安則²、井上貴雄²、加藤龍一¹、山田悠介¹、田口友彦^{3,4}、
新井洋由²、若槻壮市¹

(¹KEK-PF、²東大院・薬、³阪大院・医、⁴クイーンズランド大・IMB)

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、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、この PH ドメインが、RE 上のホスファチジルセリン(PS)と特異的に結合することでREに局在し、RE から TGN への小胞輸送に重要な機能を果たす可能性が示唆されている。我々は、Evectin-2 の PH ドメインの、PS 結合部位や基質特異性を明らかにするために、その複合体の X 線結晶構造解析を行った。

まず、ヒト由来 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、1.0 Å 分解能で決定した。脂質と結合する他の多くの PH ドメインと同様に、O-ホスホ-L-セリンは、PH ドメインの $\beta 1/\beta 2$ ループにより形成される部位で結合していた。しかしながら、今までに知られている PH ドメインの中で、PS と特異的に結合できるものは Evectin-2 の PH ドメインのみである。今回解明した複合体構造では、ヒト以外の他の種の Evectin-2 の PHドメインでも保存されている残基により、O-ホスホ-L-セリンが特異的に認識されており、Evectin-2 の PHドメインのユニークな基質特異性が、初めて構造学的に理解された。また、アポ体の構造も決定し、 $\beta 1/\beta 2$ ループが、O-ホスホ-L-セリンとの結合により構造変化することも判明した。