

Rab2 GTPase の特徴的な C 末端構造 Characteristic structure of the C terminus of Rab2 GTPase

○櫻井哲也^{1,2}・鈴木博紀²・川崎政人²・加藤龍一^{1,2}・若槻壮市^{1,2}
(1 東大院メディカルゲノム 2 高エネ機構・物構研・構造生物)

60 種類を超える種類の Rab GTPase がヒトには存在する。その各々が GTP もしくは GDP と結合し、そのうちの GTP 結合型が様々な標的分子(エフェクター)を介して小胞輸送を制御する。Rab GTPase では、エフェクターとの結合に大きく関わる switch I と switch II の二つの領域が GTP 型と GDP 型で大きく構造変化する。また数々の解析から、Rab GTPase の C 末端領域は、hypervariable region(HVR)と呼ばれ、保存性が低くフレキシブルな領域として知られている。ただし、C 末端付近の二つのシステイン残基は保存されており、これら双方が脂質修飾されることで Rab GTPase は膜へ局在する。

今回、PF-AR NW12A にて X 線回折実験を行い、分子置換(MR)法を用いてマウス由来 GTP 型 Rab2A の構造を 3.2 Å 分解能で決定した。その際、モデル分子として GDP 型 Rab2A(PDB ID: 1Z0A)を用いたが、一部の分子が観測されなかった。そのため、GTP 型と構造の特に異なる構造をもつと予測される switch I 領域をモデルから除き MR を行ったところ、全ての分子を決定することに成功した。その結果 Rab2A は、HVR 中に他の Rab GTPase がないβ-strand をもつ事が判明した。

一方、Rab GTPase のエフェクターの一つである golgin タンパク質は、その欠損によりゴルジ体の断片化を引き起こし、過剰発現により遊離輸送小胞を大量に生じさせる。golgin タンパク質は幾つかの領域で複数の Rab GTPase と相互作用することでゴルジ体層板を繋ぎ止める働きや小胞の繫留を行っていると考えられている。Golgin タンパク質のひとつである GCC185 は、14 種類の Rab GTPase と結合することが示されているが、その相互作用の分子機構は明らかになっていない。

そこでまず、断片化 GCC185 と Rab2 の GST プルダウン実験を行い、GCC185 の新規 Rab2 結合領域を同定することに成功した。この領域には、HVR を含んだ Rab2 が優先的に結合することも明らかになった。以上の結果を基に Rab2A の構造中に見られた C 末端の構造と GCC185 との相互作用との関連について議論したい。