

脂質輸送タンパク質 CERT FFAT motif と VAPA の結晶構造 Crystal structures of human VAPA protein and its complex with CERT FFAT motif

○工藤紀雄¹、花田賢太郎²、若槻壮市¹、加藤龍一¹

1) 高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・構造生物学研究センター、 2) 国立感染症研究所・細胞化学部²

脂質セラミドは、小胞体で合成され、ゴルジ体へ輸送される。セラミドは、ゴルジ体で主要膜リン脂質の一つであるスフィンゴミエリンへ変換される。脂質の生合成と選別輸送は膜生合成に不可欠であり、脂質の輸送は厳密に制御されている。

セラミドは、細胞質に存在するセラミド特異的輸送タンパク質 CERT によって小胞体からゴルジ体へ輸送されている[1]。CERT の C 末端 START ドメインがセラミドを脂質膜から引き抜き、膜間輸送を行う活性を持つ[2-4]。さらに、ゴルジ体の認識は、CERT の N 末端の PH ドメインが担っており、また、小胞体の認識は、CERT 中央部にある FFAT motif (two phenylalanines (FF) in an acidic tract) と小胞体膜上のタンパク質 VAPA MSP ドメインの相互作用によることが明らかにされている[5]。

そこで、CERT による小胞体認識機構の詳細を明らかにするために、VAPA-MSP ドメインの結晶構造(1.7 Å 分解能, PF-AR NE3A)、および VAPA-MSP ドメインと CERT-FFAT motif の複合体結晶構造(2.3 Å 分解能, PF-AR NW12A)を決定した。

その結果、VAPA はイムノグロブリン構造をとっており、タンパク質中央部の疎水的領域で FFAT motif と結合していることが明らかとなった。さらに VAPA は FFAT motif との結合に伴って、一部構造が変化していた。得られた立体構造の比較から CERT と VAPA の相互作用による小胞体認識機構について報告する。

Reference

- [1] Hanada, *et al.*, (2003) *Nature* **426**, 803-809.
- [2] Kudo, *et al.* (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 488-493.
- [3] Kudo, *et al.* (2009) 第 26 回 PF シンポジウム
- [4] Kudo, *et al.*, (2010) *J. Mol. Biol.* **396**, 245-251.
- [5] Kawano, *et al.*, (2006) *J. Biol. Chem.* **281**, 30279-30288.