

酸化 LDL 受容体タンパク質 Lox-1 変異体のX線構造解析

Crystal structure of mutant Lox-1, a receptor protein for oxidized LDL

片柳克夫、中野祥吾、山田梨紗都、杉原守、楯真一
 広島大・院理・数理分子生命理学

酸化 LDL 受容体 Lox-1 は悪玉コレステロール(LDL)と結合するため、その分子相互作用の解明は動脈硬化をはじめ生活習慣病の研究に有用である。我々はすでに Lox-1 は C-type レクチン型の立体構造を持ち、ホモ 2 量体で機能することを明らかにした。一方、Lox-1 基質の LDL は負の電荷をもつ 30-40 残基程度の長さをもつ両親媒性ヘリックスを多く含んでいる。Lox1 ホモダイマーは 6 つのアルギニン(正電荷)が直線状に並んでおり(図1)、これが LDL の構成要素である両親媒性ヘリックスと、長さや電荷の点で非常に良く適合するのが特徴である。

最近、Lox-1 の機能解析の研究から、酸化 LDL に対する結合能が著しく低下した変異体 W150A が発見された。この変異はこの 2 量体会合部に位置する残基が変異したもので、会合様式の著しい変化が 6 つのアルギニンの配列形態に大きな変化を与えると予想され、その具体的な変化を解明するために本研究を行った。結晶構造から、W150A 変異体ではホモダイマーは形成されず、150 位周辺の疎水性構造の変化に加え、その上にある Y197 ループ(アルギニン直線集合部を連結)にも変化が見られ(図2)、これらの要因が酸化 LDL との結合能を低下させたものと考えられる。本発表ではさらに NMR の結果も合わせて議論する。

発表論文 : Structural implication for the impaired binding of W150A mutant LOX-1 to oxidized low density lipoprotein, OxLDL. (2012) Nakano, S., Sugihara, M., Yamada, R., Katayanagi, K. and Tate, S. *Biochim. Biophys. Acta – proteins and proteomics* -, in press.

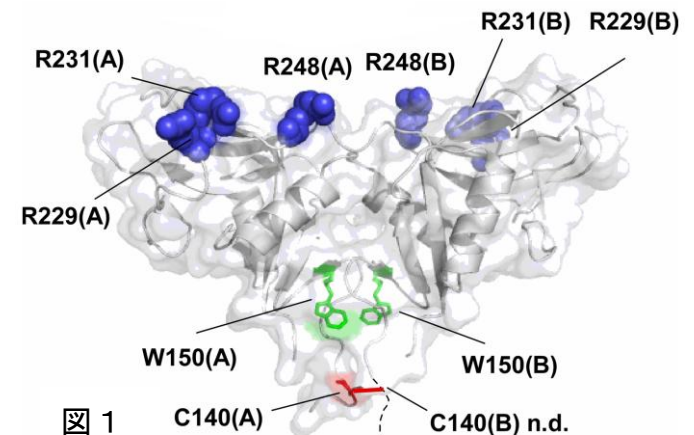


図 1

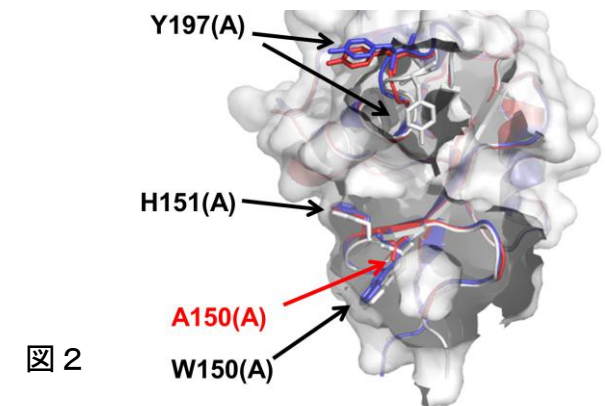


図 2

(残基名後の () 内の A, B は subunit を示す)