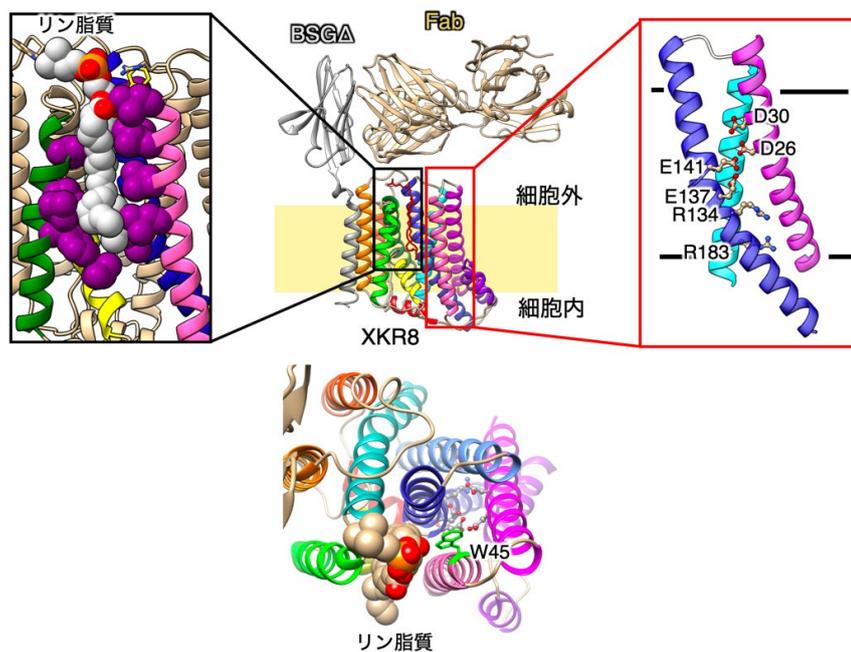


細胞膜リン脂質スクランブラーゼであるヒト Xkr8-Basigin 複合体の立体構造

哺乳類細胞の細胞膜を構成するリン脂質は非対称的に分布している。例えばホスファチジルセリン(PtdSer)は細胞膜の内層に限局するが、ホスファチジルコリンは主に外層に存在する。アポトーシス細胞や活性化した血小板、活性化リンパ球、腫瘍細胞では、PtdSer が細胞表面に露出し、シグナル分子として作用する。この際、頭部に親水性の残基を持つリン脂質が疎水性の脂質層を移動するが、この過程は“スクランブラーゼ”と呼ばれるタンパク質によって媒介される。細胞膜に局在する Xkr8-Basigin(BSG)複合体は、アポトーシス細胞ではカスパーゼ依存的に、ある種の腫瘍細胞ではリン酸化依存的に活性化されるスクランブラーゼであり、リン脂質を非特異的に外層から内層へ、あるいは内層から外層へ双方向に移層する。

今回、IFReC 免疫・生化学研究室の櫻木崇晴特任助教、長田重一特任教授らのチームは、ヒト Xkr8-BSG 複合体の構造を、低温電子顕微鏡を用いた単粒子解析と X 線結晶構造解析により 3.8 Å の分解能で決定した。Xkr8-BSG 複合体は直方体様の構造をしており、膜貫通ヘリックスに存在する親水性残基の間に形成された水素結合によってその構造が安定化されていた。そして、細胞膜外層に露出した疎水性の溝には、一分子のリン脂質が強固に結合しており、この溝が、リン脂質の入り口 (entry site) と考えられた。また、分子内の膜貫通ヘリックスに存在する 6 個の荷電アミノ酸は細胞外から細胞内にかけて階段上に並んでおり、変異体の解析から、これらの残基は Xkr8 のスクランブラーゼ活性に必須であった。以上より、膜貫通領域に存在する荷電アミノ酸によって構成される通路(“ポア”)をリン脂質の頭部が通過すると考えられた。この“ポア領域”とリン脂質の入り口と考えられる疎水性の溝は膜貫通領域と細胞外領域との界面でトリプトファン(Trp)残基を介して隣接していた。この Trp 残基をアラニンに置換すると Xkr8-BSG 複合体は恒常的に活性化された。この結果は、この Trp 残基が「a gatekeeper」として Xkr8-BSG 複合体のスクランブリング活性を制御することを示唆している。(東京大学の豊島教授ら、吉川教授ら、大阪大学の中川教授ら、徳島大学の小迫教授ら、中外製薬の馬場研究員らのチームとの共同研究)



本論文の概念図

本研究で決定されたヒト Xkr8-BSG-Fab 複合体の立体構造。(左)Xkr8 に結合した PtdCho とその周囲を囲む疎水性残基(マゼンタ)。(右)リン脂質スクランプリングに必要な荷電アミノ酸が Xkr8 の膜貫通領域に階段上に並んでいる。(下) 細胞外から見た Xkr8 分子。gatekeeper として作用する Trp 残基 (緑)がリン脂質とリン脂質通過領域(ポア)の境界に存在する。

Journal: *Nature Structural & Molecular Biology* (October 08, 2021 online)

Title: The tertiary structure of the human Xkr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at plasma membranes.

Authors: Takaharu Sakuragi, Ryuta Kanai, Akihisa Tsutsumi, Hiroataka Narita, Eriko Onishi, Kohei Nishino, Takuya Miyazaki, Takeshi Baba, Hidetaka Kosako, Atsushi Nakagawa, Masahide Kikkawa, Chikashi Toyoshima, and Shigekazu Nagata.

Link

<https://www.nature.com/articles/s41594-021-00665-8>