

種々の C 末端アミノ酸残基を有するリソソーム膜タンパク質 1 輸送シグナルとアダプタータンパク質 2 の中サブユニットとの異なる相互作用

秦 季之、坂根 洋、上田美里、三好未紗、廣瀬順造、赤崎健司

大学教育論叢, No. 4, 97-105 (2018).

Differential Interactions of LAMP-1's Lysosome-targeting Signals Containing Various COOH-terminal Amino Acid Residues with a Medium Subunit of Adaptor Protein Complex

Toshiyuki Hata, Hiroshi Sakane, Misato Ueda,
Misa Miyoshi, Junzo Hirose, Kenji Akasaki

ABSTRACT Lysosome-associated membrane protein-1 (LAMP-1) is a type I membrane glycoprotein with a COOH-terminal lysosome-targeting signal peptide of G¹YQRTF⁵-COOH. This sequence is categorized as a tyrosine-based motif of GYXXΦ where Φ is a bulky hydrophobic amino acid residue. Lysosomal localization of LAMP-1 varies by changing the Φ amino acid residues. In this study, we conducted computer-based molecular modeling for structures of the COOH-terminal wild-type and mutant peptides (GYQTI, GYQTL, GYQTF, GYQTM, and GYQTV) complexed with a medium subunit of adaptor protein complex-2 (μ2 of AP-2), a key molecule in vesicular transport to endosomes and lysosomes. Tyr2 of all the peptides is critical for their rigid binding to μ2 by well fitted hydrogen bonds and hydrophobic interactions between Tyr2 and the surrounding amino acids of μ2. The Φ hydrophobic side chains of LAMP-1-derived COOH-terminal peptides are located exclusively within a hydrophobic pocket formed by five hydrophobic amino acid moieties on β-sheets of μ2, whereas slight but significant differences were observed in the spatial position of the side chain of a Φ residue in the hydrophobic pocket, causing their differential affinities with μ2. These results could explain, at least in part, why the COOH-terminal variants of LAMP-1 show different lysosomal localization in late endosomes and lysosomes.

抄録 リソソーム膜タンパク質-1 (LAMP-1) は、C-末端に G¹YXX Φ⁵モチーフ (Φ : かさ高い疎水性アミノ酸残基)を持つ。本研究では、5種類の GYXX Φ (Φ = I,L,F,M,V) ペプチドとアダプタータンパク質 (AP-2) の μ2 サブユニットとの複合体を分子モデリングで検討した。その結果、すべてのペプチドにおいて Tyr2 は、μ2 のアミノ酸残基と水素結合および疎水性相互作用によって強固な結合を形成するのに重要であった。また、Φ残基の側鎖は、μ2 の βシート上の5つの疎水性アミノ酸部分によって形成される疎水性ポケット内に位置するが、その空間位置のわずかではあるが有意な違いが μ2 との親和性の差異を引き起こしていた。これらの結果は、LAMP-1 の C 末端変異体によって後期エンドソームとリソソームでリソソームの局在化が異なる理由を説明できる。