

Protein Phosphatase 2A (PP2A) の X 線結晶構造解析

照屋貴之

タンパク質脱リン酸化酵素 (Protein Phosphatase; PP) は、これまで主に分子生物学的手法によって、その重要な生理機能が明らかにされてきた。一方で、構造生物学的な観点からも古くから興味もたれ、Ser/Thr phosphatase においては 1995 年に PP1, PP2B の X 線結晶構造解析が相次いで報告され、触媒反応機構や基質認識機構が明らかにされてきた。しかし、PP2A はこれらと相同性が高いと言われているにも関わらず、構造研究はこれまで進展を見なかった。ようやく近年になって、多くの研究者による経験の蓄積から安定な PP2A を大量に生産する手法が確立され、今回の結晶構造解析へ至った。良質な結晶を得るためにどのような工夫がなされたのか？解析結果から何が明らかになったのか？に注目して紹介する。

紹介論文 1

Structure of protein phosphatase 2A core enzyme bound to tumor-inducing toxins

Yongna Xing^{1,3}, Yanhui Xu^{1,3}, Yu Chen^{1,3}, Philip D. Jeffrey¹, Yang Chao¹, Zheng Lin¹, Zhu Li¹, Stefan Strack², Jeffrey B. Stock¹ and Yigong Shi^{1*}¹ Department of Molecular Biology, Lewis Thomas Laboratory, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA² Department of Pharmacology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA 52242, USA³ These authors contributed equally to this work.*Cell*, **127**, 341-353 (2006)

紹介論文 2

Crystal structure of a protein phosphatase 2A heterotrimeric holoenzyme

Uhn Soo Cho and Wenqing Xu^{*}

Department of Biological Structure, University of Washington, Seattle, Washington 98195, USA

Nature, in press

要旨

PP2A は 65 kDa の足場サブユニットと 36 kDa の触媒サブユニットからなるコア酵素に、基質選択性を規定する制御サブユニットが結合した三量体として機能している。紹介文献 1 では、コア酵素と 2 つの阻害剤 (オカダ酸, ミクロシスチン LR) がそれぞれ結合した共結晶構造を報告している。すでに報告されている PP1 と両阻害剤の共結晶構造との比較から、活性中心近傍の疎水性ポケットが PP2A に対する選択性に寄与していることが判明した。紹介文献 2 では三量体の構造解析について報告されている。コア酵素と制御サブユニットの結合に必須とされている触媒サブユニットのメチル化の意義について調べた。触媒サブユニットの C 末端尾部は、足場サブユニットと制御サブユニットの両方に接する部位に位置しており、メチル化によって Leu309 のカルボン酸の電荷がブロックされることで、両サブユニットとの親和性が增大することが明らかになった。