

Thermus thermophilus HB8 のシステム生物学に向けて:

Thermus thermophilus HB8 由来 GuaB,GuaA,PurA,および PurB の結晶構造と機能

Structure and function of GuaB, GuaA, PurA and PurB

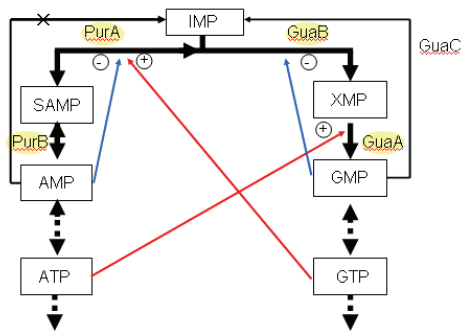
from *Thermus thermophilus* HB8

○金川真由美¹, 馬場清喜^{1,2,3}, 海老原章郎¹, 倉光成紀^{1,3}, 河合剛太^{1,4}, 三瓶巖一^{1,5}
 Mayumi Kanagawa¹, Seiki Baba^{1,3}, Akio Ebihara¹, Seiki Kuramitsu^{1,3}, Gota Kawai^{1,4}, Gen-ichi
 Sampei^{1,5}

(¹理研・播磨研, ²高輝度光科学研究センター, ³阪大・院理,
⁴千葉工大・工, ⁵電通大・量子物質工)

(¹RIKEN Harima Inst., ²Japan Synchrotron Radiation Research Institute,
³Graduate School of Science Osaka Univ., ⁴Fac. Eng., Chiba Inst. Tech.,
⁵Dept. Applied Physics & Chemistry, Univ. Electro-Communications)
 e-mail: gkawai@sea.it-chiba.ac.jp, sampei@pc.uec.ac.jp

プリンヌクレオチド生合成系は IMP を分岐点として AMP と GMP を生成する経路に分かれる(図1)。この経路は、生物に広く存在していて、完全な生合成系のない種においてもこの経路は存在することから、RNA、DNA 合成に必要な ATP、GTP を供給している重要な経路であることが想像される。ATP を合成する経路は、まず adenylosuccinate synthetase(PurA)が触媒して GTP 存在下 IMP とアスパラギンから SAMP を生成し、2段階目に adenylosuccinate lyase(PurB)が関与してフマル酸を脱離させ SAMP から AMP を生成する。この2反応は可逆反応で、AMP を原料として生成される生体内で重要なエネルギー源である ATP の量を調整していると考えられる。一方、GTP を合成する経路は、IMP dehydrogenase(GuaB)が関与し NAD と K イオン存在下 IMP を酸化して XMP を生成し、二段階目に GMP synthase(GuaA)が関与し ATP 存在下グルタミンと XMP から GMP を生成する。この2つの反応は不可逆反応である。また、これらの経路は、様々な物質から反応の調整を受けている。例えば、IMP から XMP を生成する反応は、この系の反応物である GMP が反応の抑制をしているだけでなく、AMP をリン酸化して得られる ATP から反応の促進を受ける。このように、これらの反応は、それぞれの系の生成物から反応を抑制する制御を受けるだけではなく、互いの系の生成物から反応を促進され、全体の産物の量比を調整している。またプリンヌクレオチド合成系の中で、連続する反応を触媒するタンパク質のいくつかはタンパク質どうしが複合体を形成し、効率よく反応を行っていることが想定される。我々は、モデル生物として *Thermus thermophilus* HB8 を選び、GuaB、GuaA、PurA そして PurB について立体構造と活性を解析、検討することにより、個々のタンパク質だけでなくヘテロタンパク質間の相互作用が活性にどのような影響を及ぼすかを調べることを目指している。



GuaA(PDB ID:2YWB,2YWC)と PurB については結晶構造解析を行った。回折データは SPring-8 で収集し、それぞれ MAD 法、分子置換法によって位相を決定し、精密化を CNS で行った。また、PurA と GuaB については現在結晶化条件の検討を行っている。活性実験については、逆相クロマトグラフィーを用いて複数反応の活性測定を予定している。立体構造と活性から、原子レベルのタンパク質の機能、そしてヘテロタンパク質間の相互作用や反応物が活性にどのような影響を与えているかを考察したい。

図1. IMP から ATP,GMP までの反応の流れ