

グルタチオン生合成経路の研究室における進化が天然の代償経路を明らかにした

熊野匠人

グルタチオン(GSH)は細胞内の酸化還元電位の安定やタンパク質の機能発現に重要な低分子チオールである。その生合成は大腸菌から真核生物まで gshA, gshB という二つの生合成遺伝子によって行われている。しかし、バクテリアでは GSH 依存酵素を有するにもかかわらず gshA を持たないものが多数存在することがバイオインフォマティクス解析からわかっている。筆者らは大腸菌の gshA 破壊株を用いて、それを相補する変異をスクリーニングし、プロリン生合成酵素に変異が入ることで gshA の代替えができることを見出した。また、この新規経路を応用し非天然型の低分子チオールの合成を行っていることも興味深い。

紹介論文

Laboratory evolution of glutathione biosynthesis reveals natural compensatory pathways

Karthik Veeravalli¹, Dana Boyd, Brent L Iverson, Jon Beckwith & George Georgiou.

(Department of Chemical Engineering, University of Texas at Austin, Austin, Texas, USA)

Nature Chemical Biology, 7, 101-105 (2011)

要旨

グルタミン-システインリガーゼ(GshA)による γ -glutamyl cysteine 合成はグルタチオン生合成の初発の非常に保存された反応である。しかし、バイオインフォマティクス解析によるとグルタチオン依存酵素を持つ原核生物の多数がこの初発酵素を持っていない。それらのバクテリアが GshA なしでどのように対処しているのかを明らかにするために、GSH を野生型と同様に蓄積する大腸菌 Δgsh の多遺伝子的抑制因子を同定した。プロリン生合成の最初の 2 反応を行う ProA, ProB に変異が入ることにより、ProB に結合した γ -glutamyl phosphate がアミノ酸のチオールと S-to-N シフトで反応し γ -glutamyl cysteine が合成される新しい経路が生まれていた。バイオインフォマティクス解析によると原核生物ではプロリン合成経路は γ -glutamyl cysteine 合成経路としても機能していることが示唆された。また、筆者らはこのメカニズムが細胞質の酸化還元緩衝液を生み出す生体直交な GSH 合成に活用されうることを示している。

参考論文

Li Y. *et al.* Glutathione: a review on biotechnological production. *Appl Microbiol Biotechnol.* **66**, 233-42 (2004).

Newton, G.L. *et al.* Distribution of thiols in microorganisms: mycothiol is a major thiol in most actinomycetes. *J. Bacteriol.* **178**, 1990-1995 (1996).

Newton, G.L. *et al.* Bacillithiol is an antioxidant thiol produced in Bacilli. *Nat. Chem. Biol.* **5**, 625-627 (2009).