

MbtH-like protein binds to an NPRS adenylation enzyme.

植木 雅志

ペプチド系抗生物質やシデロフォアなど、生合成に NRPS が関わる生合成遺伝子群にしばしば *mbtH* 様遺伝子が見いだされているが、その役割が最近までよく分からなかった。様々な原核微生物から見いだされており、何か役割があるものと考えられて、様々な研究が行われてきた。2010 年には、C. T. Walsh らによって NRPS のある特定の A domain の活性に MbtH-like protein が必須であること、また直接結合して活性を制御していることが示され、2011 年に L. Heide (本日紹介するグループ) らは、Aminocoumarin 抗生物質の生合成における NRPS Adenylating Enzymes に着目し、これらを MbtH-independent or -dependent とに分け、基質ポケットのわずか 1 アミノ酸残基を変異させただけで、MbtH-dependent から independent に変化することを見出した。(→JC557)

今回は、L. Heide のグループが、MbtH 様タンパクと Adenylation の didomain からなるタンパク質 SlgN1 の結晶化に成功し、その解析から Adenylation enzyme と MbtH 様タンパクの相互作用の詳細が明らかになったので、これを報告する。

紹介文献

J. Biol. Chem. **287**, (2012) published on web.

Structural Basis of the Interaction of MbtH-Like Proteins, Putative Regulators of Non-Ribosomal Peptide Biosynthesis, with Adenylating Enzymes

Dominik A. Herbst, Björn Boll, Georg Zocher, Thilo Stehle, and Lutz Heide.

Pharmazeutisches Institut, Eberhard Karls-Universität Tübingen, 72076 Tübingen, Germany

要旨

バンコマイシンなど、リボゾーム外で作られるペプチド系抗生物質(NRPs)の生合成では、アデニル化を通じたアミノ酸の活性が必要である。この NRPs の生合成遺伝子群には、MbtH 様タンパク(MbtH-like protein)と呼ばれる小さなタンパク質をコードする遺伝子がよく見出される。最近、これら MbtH 様タンパクは NRP の生合成の幾つかに必要であることが見出されたが、MbtH 様タンパクとアデニレーション酵素との相互作用に関するメカニズムは不明のままであった。この報文では、ストレプトリジジンの生合成において、3-メチルアスパラギン酸の活性化を行なっている SlgN1 の構造を決定した。SlgN1 は、N 末側に MbtH 様ドメインを有しているタンパク質で、我々の分析によって、MbtH 様タンパクとアデニレーション酵素との相互作用に関与している残基などを決定することができた。MbtH 様タンパクで高度に保存されているトリプトファン残基はこの相互作用に不可欠であった。また、W25 と W35 は、MbtH 表層部に割れ目を形成しており、A433 のアラニン側鎖がはまりこんでいた。この A433 をグルタミン酸に変異させることによって、SlgN1 の活性が消失した。また、MbtH ドメインの S23 をチロシンに変異させることによって、活性が著しく低下した。しかし S23Y 変異酵素は、他の株の MbtH 様タンパク CloY を添加することによって、完全に復活した。これは、SlgN1 に見出された相互作用面は、確かに MbtH 様タンパクとアデニレーション酵素との相互作用面であることを示すものである。