

*Thermus thermophilus* の Deoxyhypusine 合成酵素の生理機能は何か

竹田 悠見子、岩崎-林 容子、森屋 利幸、太田 敏博、大島 泰郎  
(共和化工・環境微生物学研究所、東京薬科大学生命科学部)

Deoxyhypusine 合成酵素

Dehydrohypusine 合成酵素は、真核生物のたんぱく質合成開始因子の一つ eIF5A の転写後修飾に関わる酵素であり、NAD を補酵素としてスペルミジン ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ) を酸化して、ジアミノプロパン ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ) とアミノブチルアルデヒド ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$ ) 中間体を生じ、後者を eIF5A 前駆体たんぱく質中のリシン残基の側鎖のアミノ基に転移してシッフ塩基体を作り、先に生じた NADH を使って還元して、デヒドロハイプシン残基 (アミノブチル化したリシン残基) を含むたんぱく質を放出する。この修飾残基はさらに転写後修飾反応を受け、ハイプシン残基となり、eIF5A が作られる。この転写後修飾系酵素遺伝子を欠損すると、酵母は増殖できないので、eIF5A は真核生物には必須のたんぱく質であり、開始因子以外の機能を持っていると推定されている。また、増殖に関わるので、Deoxyhypusine 合成酵素の阻害剤は制ガン剤である。

植物の Deoxyhypusine 合成酵素

高等植物は Deoxyhypusine 合成酵素遺伝子のホモログを 2 つ持ち、一方は eIF5A 修飾に関わる酵素を、もう一方は sym-ホモスペルミジン ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、スペルミジンのホモログ) 合成酵素をコードしている。ホモスペルミジンはアルカロイド類の生合成の出発物資であり、この酵素は植物の二次代謝の上で重要である。sym-ホモスペルミジン合成酵素には、基質としてプトレシン 2 分子を要求するものと、プトレシンとスペルミジン各 1 分子を必要とする 2 種があるが、基本的には上述の eIF5A 修飾反応と似て、スペルミジンかプトレシン ( $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ) を酸化して、ジアミノプロパンかアンモニアを放出してアミノブチルアルデヒドを作り、これをプトレシンに転移して、のちシッフ塩基を還元して sym-ホモスペルミジンを合成する。

このように Deoxyhypusine 合成酵素やそのホモログは医療や農学の上で注目を集めているので、結晶構造解析を含め動・植物起原の酵素が詳しく調べられている。

*Thermus thermophilus* の Deoxyhypusine 合成酵素

*T. thermophilus* (*Ttdhs*、TT0337) や他の高度好熱菌、高度好熱古細菌にも Deoxyhypusine 合成酵素遺伝子のホモログが存在する。これらは何をしているのであろうか? *T. thermophilus* には、微量成分として sym-ホモスペルミジンが存在する。われわれは、*Ttdhs* が sym-ホモスペルミジン合成酵素でないかと推定した。しかし、微量成分であ

り、ときに検出できないことがあるので、*Ttdhs* ノックアウト株を分析しても結論できない。しかし、*Thermus thermophilus* のポリアミン合成系の一部の遺伝子 (*TtspeD* や *TtspeE*) を破壊すると、主たるポリアミンが消失し、それまでは微量成分であった sym-ホモスペルミジンが主たるポリアミン成分となることを見出していたので、これらの遺伝子の二重破壊株を作成した。その結果、二重破壊株では sym-ホモスペルミジンの合成が見られず、*Ttdhs* はホモスペルミジン合成に関わることを証明した。

#### TtDhs の酵素活性

しかしながら、大腸菌内で発現させた TtDhs たんぱく質は、いろいろな基質の組み合わせや補酵素の組み合わせの下で試みても酵素活性を示さない。また、大腸菌の *TtDhs* 発現株も sym-ホモスペルミジンを生産しないので、従来の植物の sym-ホモスペルミジン合成酵素とは違う性質を持った酵素である可能性が高い。*in vitro* 酵素活性が見られない原因として、基質や補酵素特異性が異なる、反応温度や pH が異なる、金属イオンや逆に EDTA、あるいは SH 試薬、特定のイオンなどの存在が必須である、などの可能性と共に、従来の既知酵素と違い ヘテロサブユニット酵素である可能性について調べているので、それらの結果を報告する。

図 1  
微生物のポリアミン生合成経路

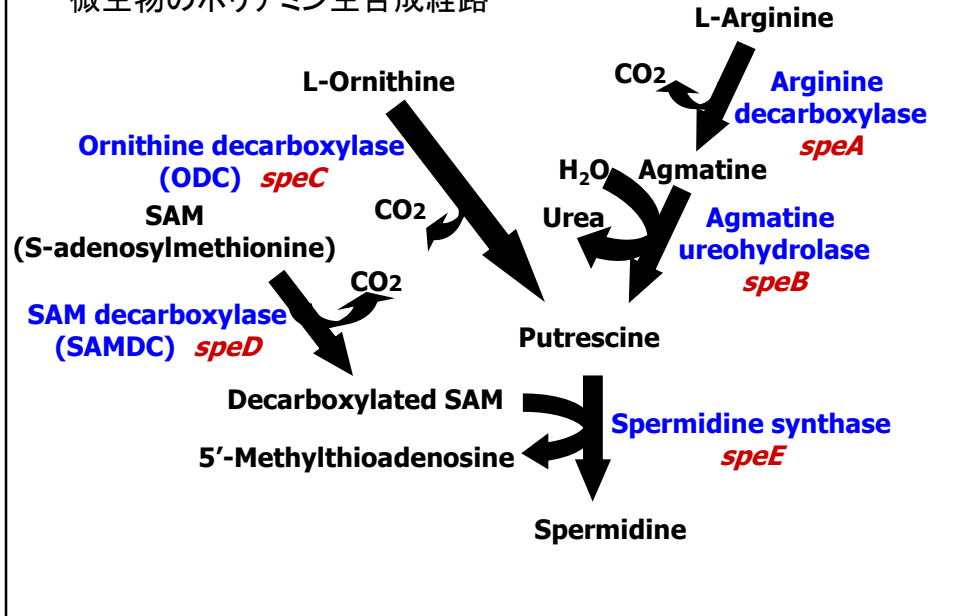


図 2  
高度好熱菌 *Thermus thermophilus* の  
ポリアミン生合成経路

