

論文の要約

報告番号	甲 第 1234 号	氏名	中村亮裕
学位論文題目	鉄硫黄クラスターの生合成に関与する硫黄供給酵素：構造と反応機構の研究		
論文の要約			
<p>システインデスルフラゼは鉄硫黄クラスターの生合成系に硫黄を供給する酵素として機能する。およそその反応機構は推定されており、立体構造も決定されているものの、活性部位で基質がどのように認識され、それに伴いどのような立体化学で触媒反応が進行するのかわかっていない。また、システインデスルフラゼは2つのタイプに分類され、活性部位構造がそれぞれ異なることが知られており、その構造的な違いが触媒反応過程でどのような差異をもたらすのかもわかっていない。</p> <p>本研究ではまず、反応中間体を観察することにより、これまで明らかになっていなかったシステインデスルフラゼの基質結合型の構造を捉え、初めてシステインデスルフラゼの基質認識機構を明らかにすることができた。また、この基質認識機構は、システインデスルフラゼの2つのタイプで共通であることも明らかにした。しかし、反応過程では、触媒反応に重要な Cys 残基の動きがタイプ間で異なることも見出した。タイプ I である NifS では、ねじれた β シート構造が解消するようなコンフォメーション変化を伴うのに対し、タイプ II の SufS では、Cys 残基の側鎖の回転という微細な動きで反応が進行することを見出した。</p> <p>次に、システインデスルフラゼと基質類似体との反応性を検討した。基質類似体 L-ペニシルアミンは本来の基質である L-システインと同じ様式で活性中心の PLP に結合しており、第 2 章で明らかにした基質認識機構を強く支持するものとなった。また、本来の基質とはキラリティーが異なる D-システインが反応すると、チアゾリジン付加体が形成されることを発見した。また、その形成反応は、外部アルジミンを経由して形成されることを反応中間体の結晶構造解析から初めて明らかにした。この構造化学的知見は、システインにより阻害されるほかの PLP 依存型酵素の阻害反応の解釈にも適用できると考えられる。</p> <p>最後に、PLP 依存型酵素の阻害剤であるシクロセリンとの反応性を調べた。タイプ II の SufS では、シクロセリンのキラリティーの違いによって、阻害反応が全く異なることを明らかにした。また、部位特変異導入により、その反応の違いをもたらす要因を洗い出し、阻害反応機構を提唱した。シクロセリンと活性部位内部にある PLP との反応は複雑であり、また多様性があることが知られているが、本研究では、活性部位内部での特殊な反応性の理解に迫ることができた。</p> <p>本研究を通じて、鉄硫黄クラスター生合成において硫黄供給酵素として利用されるシステインデスルフラゼの反応性を、結晶構造解析などを駆使し、構造化学的な側面から明らかにした。これらの知見は、システインデスルフラゼの機能だけにとどまらず、ほかの多くの PLP 依存型酵素の反応性の理解を深めることに貢献できると期待している。</p>			