

【目的】細胞やオルガネラが正常に機能するには生体膜を構成するリン脂質組成が正しく保たれていることが重要である。例えば大腸菌の細胞膜は約70%がホスファチジルエタノールアミン (PE) から構成されており、ホスファチジルセリン (PS) から PE の生合成を担う PS 脱炭酸酵素をコードする *psd* 遺伝子は大腸菌の生育に必須であることが知られている。PS 脱炭酸酵素は細菌からヒトに至るまで広く保存されており、新規抗菌薬の開発やリン脂質代謝異常による疾患の治療のための標的分子として適していると考えられるが、PS 脱炭酸酵素による基質認識メカニズム等、PE 生合成の詳細な分子機構は明らかになっていない。そこで本研究では、大腸菌由来 PS 脱炭酸酵素 (EcPsd) に着目し、EcPsd の X 線結晶構造解析および立体構造に基づいた機能解析を行った。

【方法および結果】 EcPsd を大腸菌の系を用いて調製し、良質な結晶を得ることに成功した。SPring-8 で回折データを収集し、セレノメチオニン置換体結晶を用いた単波長異常分散法により位相決定を行い、最終的に 2.6 Å 分解能で構造を決定した。EcPsd はフォールドの片側に正電荷が優勢なくぼみを形成しており、その周囲は疎水性アミノ酸残基が多く存在していた。活性中心を形成すると考えられる EcPsd の α サブユニットの N 末端に存在するピルボイル基はくぼみの底部に位置していたことから、負電荷を持つ PS 頭部はくぼみに入り反応が起こることが示唆された。構造に基づいた変異解析により、N 末端ヘリックス領域は細胞膜への結合に関与し、活性中心付近の Tyr137 および His144 は PS 脱炭酸反応の酵素活性に重要であることが示された。

EcPsd の細胞膜結合モデルと活性部位の拡大図

