



令和4年5月24日

報道機関 各位

熊本大学

大腸菌の酵素が変異原性ヌクレオチドを分解する仕組みを解明  
-酵素反応を原子レベルで可視化-

(ポイント)

- 突然変異を抑える大腸菌の酵素MutTが、DNAの材料となる変異原性ヌクレオチドを分解の様子を原子レベルで観察しました。
- MutTは、3つの金属イオンと結合することで、水分子を変異原性ヌクレオチドに反応させて分解することを明らかにしました。
- MutTと共通した構造的特徴を持つ酵素は、生物界に数多く存在するため、これら酵素反応機構の理解に活用されることが期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）の中村照也准教授と熊本大学名誉教授で尚絅大学・尚絅大学短期大学部の山縣ゆり子学長は、突然変異を抑える大腸菌の酵素MutTが、活性酸素種によって生じる変異原性ヌクレオチドを分解の様子を原子レベルで観察し、その分解反応の仕組みを明らかにしました。生物の細胞代謝に関わる酵素の中には、MutTと共通した構造的特徴を持つものが数多く存在するため、本研究は、これら酵素反応機構の理解に活用されることが期待されます。本成果は、令和4年5月20日に米国の科学誌Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of Americaにオンラインで発表されました。本研究は、日本学術振興会卓越研究員事業、科学研究費補助金、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、熊本大学めばえ研究推進事業の支援を受けて実施されました。

(説明)

[背景]

細胞内で生じる活性酸素種は、遺伝情報物質であるDNAだけでなくその材料となるヌクレオチドも酸化します。8-oxo-dGTPは、通常のヌクレオチドであるdGTPの酸化により生じる変異原性ヌクレオチドとして知られています。8-oxo-dGTPを材料としてDNAが合成されると突然変異が引き起こされ、ヒトにおいては、がんや老化の原因となります(図1)。1992年に当時九州大学の真木と関口は、大腸菌のMutTが8-oxo-dGTPを加水分解する酵素であることを明らかにしました(文献1)。これは遺伝情報エラーの回避が、DNAレベルだけでなくその材料となるヌクレオチドレベルでも行われていることを示した大きな発見でしたが、MutTが8-oxo-dGTPを分解する酵素反応の仕組みは、原

子レベルでは明らかにされていませんでした。

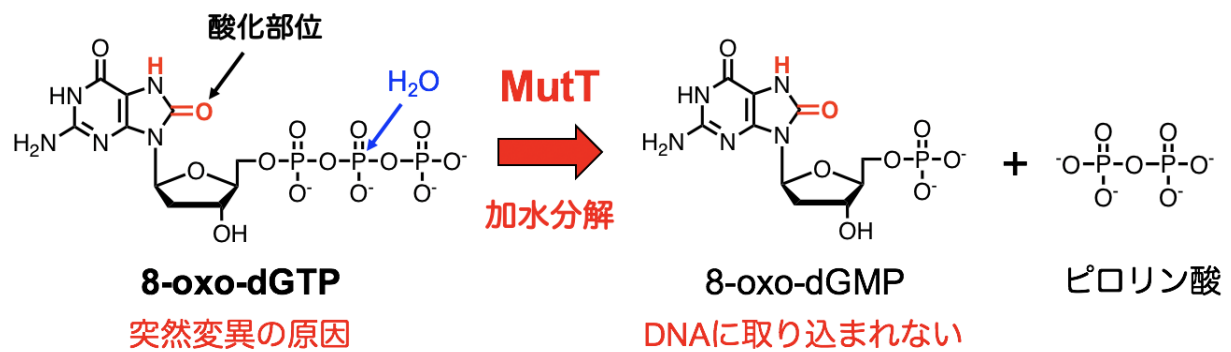


図1 MutTは8-oxo-dGTPを加水分解して突然変異を抑制する。

#### [研究の内容・成果]

酵素の働きを理解するには、X線結晶構造解析などによりその立体構造を原子レベル ( $1 \times 10^{-10}$  mのスケール) で明らかにすることが必要です。しかし、一般的なX線結晶構造解析では、静止した状態の酵素の立体構造を決定することしかできません。そこで本研究では、結晶状態の酵素を反応させることで、反応中の酵素の構造と動きを観察した経験を活かし (文献2、時分割X線結晶構造解析法)、その手法を確立することで、MutTが8-oxo-dGTPを加水分解する様子を原子レベルで詳細に観察しました。その結果、MutTは、3つの金属イオンと結合することで、水分子を8-oxo-dGTPに反応させて加水分解する仕組みを明らかにしました (図2)。

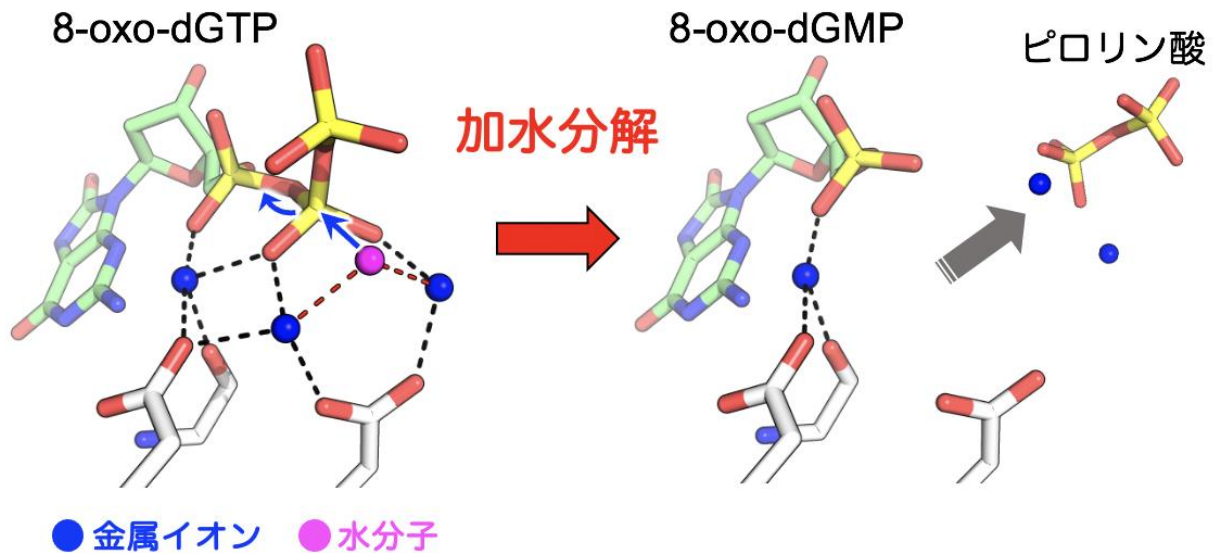


図2 MutTは3つの金属イオン ( $Mn^{2+}$ もしくは $Mg^{2+}$ ) を構造中に結合させることで、水分子を活性化して8-oxo-dGTPを加水分解する。青い矢印は水分子の求核攻撃と共有結合の切断を表している。

#### [展開]

生物の細胞代謝に関わる酵素の中には、MutTと共通した構造的特徴を持つものが数多く存在するため、本成果はこれら酵素反応機構の理解に活用されることが期待されます。また、MutTと類似した働きを持つヒトの酵素MTH1

は、抗がん剤の標的酵素としても注目を集めているため、本成果がMTH1の研究に役立つことも期待されます。

[引用文献]

1. Maki H and Sekiguchi M (1992) MutT protein specifically hydrolyses a potent mutagenic substrate for DNA synthesis. *Nature*, **355**, 273–275.
2. Nakamura T, Zhao Y, Yamagata Y, Hua Y and Yang W (2012) Watching DNA polymerase  $\eta$  make a phosphodiester bond. *Nature*, **487**, 196–201.

(論文情報)

論文名 : Visualization of mutagenic nucleotide processing by *Escherichia coli* MutT, a Nudix hydrolase

著者 : Teruya Nakamura (責任著者) and Yuriko Yamagata

掲載誌 : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

doi : 10.1073/pnas.2203118119

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部  
(薬学系)

担当 : 准教授 中村 照也

電話 : 096-371-4638

e-mail : tnaka@gpo.kumamoto-u.ac.jp