

ヒト MTH1 の酸化ヌクレオチドに対する幅広い基質特異性の構造学的基盤

○中村照也¹, 有森貴夫¹, 三島正規², 紙谷浩之³, 藤間祥子¹,
池水信二¹, 白川昌宏⁴, 中別府雄作⁵, 山縣ゆり子¹

¹熊本大学大学院医学薬学研究部, ²首都大学東京大学院理工学研究科, ³北海道大学大学院薬学研究科, ⁴京都大学大学院工学研究科, ⁵九州大学生体防御医学研究所

生命活動で生じる活性酸素は、DNA、RNA、ヌクレオチドと反応し、その結果生じた様々な酸化損傷塩基は、複製、転写時におけるエラーを引き起こす。大腸菌 MutT は、高い基質特異性により 8-oxo-dGTP を 8-oxo-dGMP へと加水分解して、8-oxoG の DNA への取り込みを阻害し、突然変異を抑制している。一方、ヒトの MutT ホモログである human MutT homolog-1 (hMTH1) は、8-oxo-dGTP のみならず 2-oxo-dATP, 8-oxo-dATP 等の酸化ヌクレオチドを加水分解するという MutT とは異なった幅広い基質特異性により、ヌクレオチドプール中に生じた種々の酸化損傷ヌクレオチドを除去して、突然変異や細胞障害を抑制している。

本研究では、hMTH1 がどのようにして、ヌクレオチドプール中に大量に存在する正常なヌクレオチドから、構造のわずかに違う酸化ヌクレオチドを識別し、修復するのかという酸化ヌクレオチドの認識機構、そして、どのようにして同一の基質結合部位において異なった化学構造の基質を同程度認識できるのかという幅広い基質特異性の発現機構を解明することを目的とし、hMTH1 と 8-oxo-dGTP, 2-oxo-dATP, 8-oxo-dATP との複合体結晶構造をそれぞれ決定した。これら複合体構造から、hMTH1 は、8-oxoG, 2-oxoA, 8-oxoA 塩基の特徴となる原子をそれぞれ異なった方法で巧みに認識することにより、正常塩基 G, A と識別して、酸化損傷塩基への高親和性を獲得していることが明らかとなった。その際、hMTH1 は隣り合った Asp 残基のプロトネーション部位を変えることにより化学構造の違う基質を認識するという、酵素の幅広い基質特異性における全く新しい基質特異性発現機構を発見した。さらに、hMTH1 は Met 側鎖のコンフォメーション変化によって基質結合ポケットの大きさを変えて、基質ヌクレオチドの *anti* のみならず *syn* 配座にも対応できるということもその幅広い基質特異性に貢献していることを明らかにした。