

# 構造遺伝学的手法による GTP エネルギー制御機構の発見 Discovery of GTP bioenergetic system by structural genetics approach

<sup>1</sup>竹内 恒、<sup>2</sup>千田 美紀、<sup>2</sup>YuHua Lo、<sup>3</sup>壽美田 一貴、<sup>3</sup>佐々木 敦朗、  
<sup>2</sup>千田 俊哉

<sup>1</sup>産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター

<sup>2</sup>高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所

<sup>3</sup>シンシナティー大学 医学部

細胞内エネルギー物質の濃度を検知し、適切な応答を行うことは、細胞の生存において不可欠な機能である。我々は PI(5)P を基質とするイノシトールリン脂質キナーゼの一種である PI5P4Kβ (図 A) が特異な GTP キナーゼであり、その活性を GTP 濃度に応じて変化させることで、細胞内の GTP センサーとして機能することを明らかにした (図 B)。さらに生化学、細胞生物学および構造生物学的手法を組み合わせることで、細胞が ATP エネルギー制御機構とは独立に、GTP エネルギー制御機構を持つことを示した (Mol. Cell, 2016, *in press*)。

PI5P4Kβ が細胞内において GTP センサーとして機能していることを証明には、PI5P4Kβ - ヌクレオチド複合体の立体構造 (図 C) に基づき作成した、GTP 非依存性 PI5P4Kβ 変異体を細胞に戻し、GTP 枯渇に対する細胞応答を解析する“構造遺伝学的手法”が必須であった。当該変異体のみを発現する細胞は、GTP 濃度の変化に対し、適切な代謝応答ができなくなった。また本来の PI5P4Kβ を発現するがん細胞は、増殖し、腫瘍を形成するのに対し、GTP 非依存性 PI5P4Kβ 変異体を発現したがん細胞は腫瘍を形成しなかった (図 D)。このことは、PI5P4Kβ の GTP センサー機能が、がんの増殖に必要であることを示している。

