

バイオミディア 2001

スーパーファミリーを形成する GAF ドメインと PAS ドメイン

藤 重 古都美

1997年, Alavindらによって GAF (cGMP binding and stimulated phosphodiesterases, *Anabaena* adenylyl cyclases, and *Escherichia coli* FhlA) ドメインと呼ばれるアミノ酸配列モチーフが提唱された.¹⁾ SMART (simple modular architecture research tool) データベースを検索すると, 古細菌を除く多様な生物においてシグナル伝達に関わるタンパク質に GAF ドメインが存在すること, またそのタンパク質の数は440個以上にもおよび巨大なファミリーを形成していることがわかる. では, このように多岐にわたるタンパク質が有する GAF ドメインの機能とは一体何であろうか?

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) は, セカンドメッセンジャーである cAMP または cGMP を代謝する酵素であり, アミノ酸配列や酵素化学的性質により11種に分類されている. そのうち, PDE2, PDE5, PDE6, PDE10, PDE11 は GAF ドメインを有し, 特に PDE5 に存在する2つの GAF ドメイン (GAFa, GAFb) についてはその機能が詳細に調べられてきた. すなわち, point mutation 解析により PDE5 の GAF ドメインに認められる NKXnD モチーフが cGMP の結合に関与していることが明らかにされた.²⁾ 同様に PDE2 と PDE6 の GAF ドメインにも NKXnD モチーフが存在し, cGMP の結合が確認されている. しかしながら, PDE5 の GAFb ドメイン, PDE10 などは NKXnD モチーフを保持しているにもかかわらず cGMP 結合活性は弱いことと, PDE 以外のほとんどの GAF ファミリータンパク質には NKXnD モチーフが見いだされないことから, GAF ドメインにはまだ知られざる機能があることが想像された. そこで, その機能を解明すべく *Saccharomyces cerevisiae* の ORF である YKG9 の GAF ドメインについて結晶構造解析が行われた.³⁾ その結果, YKG9 の GAF ドメインは, 内側に6つの β -シートと CHDE ポケットを持つ構造であること, またその立体構造は PAS (*Drosophila* Period clock protein, the vertebrate Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, and the *Drosophila* Single-

田辺製薬(株)創薬研究所 (研究員)
〒532-8505 大阪市淀川区加島 3 丁目16番89号
Tel: 06-6300-2571 Fax: 06-6300-2593
E-mail: k-fujish@tanabe.co.jp
1995年 京都大学大学院農学研究科修士課程修了, 農学博士
現在の興味: 創薬ターゲットとしての接着分子

minded) ドメインと類似することが明らかとなった. PAS ドメインは感覚伝達に関与するタンパク質などに存在し, GAF ドメインと同様に種を超えて巨大なファミリーを形成している. らん藻の概日調節に関与する circadian input kinase は PAS ドメインを有するのに対し, 真核生物の概日調節に関与するタンパク質は GAF ドメインを有する. また細菌の光受容体である Photoactive yellow protein (PYP) は PAS ドメインを有する一方, 植物の光受容体フィトクロムは GAF ドメインを有する. これらのタンパク質はお互いの一次構造に相同性がないためこれまで関連性は否定されてきた. しかし, GAF ドメインと PAS ドメインの立体的類似性の発見により, 原核生物と真核生物の概日調節機構や光受容機構に進化的関連性が示唆される結果となった. また前述の PDE は, 11種中5種が GAF ファミリーに属するが, 唯一 PDE8 のみが PAS ファミリーに属する. GAF ドメインと PAS ドメインの進化的関連性を考慮すると驚くべきことではなく, PDE8 の PAS ドメインの機能にも興味もたれる.

GAF ドメインの立体構造に関する知見から, 同ドメインの機能が予想できないだろうか? 実は, YKG9 の CHDE ポケットの立体構造は, 光受容体のクロモフォア結合部位や PAS ドメインを有する oxygen-sensing histidine kinase FixL のヘム結合部位のそれと酷似していた. したがって, CHDE ポケット, ひいては GAF ドメインや PAS ドメインは, なんらかの低分子リガンドの結合活性を示すのではないかと推定できる. 今後, cGMP やクロモフォア以外にも GAF ドメインに対するリガンドが多数発見され, GAF ファミリータンパク質の新たな機能, さらにその関与するシグナル伝達機構が解明されることを切に望む.

- 1) Aravind, L. et al.: *Trends Biochem. Sci.*, **22**, 458 (1997).
- 2) Turko, I. V. et al.: *J. Biol. Chem.*, **271**, 22240 (1996).
- 3) Ho, Y. J. et al.: *EMBO J.*, **19**, 5288 (2000).