

解 説

植物におけるパントテン酸の生合成

吉村和也^{1), 2)}¹⁾中部大学応用生物学部, ²⁾中部大学生物機能開発研究所

要 旨

パントテン酸（ビタミン B₅）は補酵素 A（Coenzyme A: CoA）およびアシルキャリアータンパク質（Acyl Carrier Protein: ACP）の補欠分子族である 4'-phosphopantetheine の前駆体であり、1930 年代に家畜の皮膚障害を防ぐ組織抽出液中に発見された。CoA と ACP は共に、脂肪酸の生合成に必須であり、さらに CoA は脂肪酸の酸化、TCA サイクル、イソプレノイドやリグニンの生合成、およびアミノ酸やケトン体の代謝において重要な役割を果たしている。

植物は食事性成分としてのパントテン酸の主要な供給源である。しかしながら、植物におけるパントテン酸の生合成経路については不明な点が多く残されているのが現状である。本解説では、植物のパントテン酸および CoA 生合成経路に関する最近の知見を概説する。

1. パントテン酸の生合成経路

パントテン酸含量は植物種によって異なっている。例えば、モデル植物であるシロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) の葉では 1.30 nmol/gFW, タバコ (*Nicotiana tabacum*) では 4.28 nmol/gFW, グレープフルーツ (*Citrus x paradisi*) では 6.96 nmol/gFW のパントテン酸が蓄積している (Rathinasabapathi and Raman 2005)。L-¹⁴C バリンを用いたフィーディング解析の結果、エンドウの葉では、大腸菌同様にパントテン酸生合成の中間代謝産物として、ケトパント酸ヒドロメチルトランスフェラーゼ (KPHMT) およびケトパント酸レダクターゼ (KPR) の関与を示唆する、 α -ケトイソ吉草酸、ケトパントイルラクトン (ケトパント酸由来) パントイルラクトン (パント酸およびパントテン酸由来) の存在が認められている (Jones et al. 1994)。

近年の分子生物学的手法による解析の結果、植物のパントテン酸生合成経路およびそれに関わる酵素の分子特性は原核生物と類似することが

わかってきている。図 1 は、モデル植物であるシロイヌナズナの分子情報を基盤にした、植物におけるパントテン酸および CoA 生合成経路を示している。以下では、植物のパントテン酸生合成に関わる酵素の生化学的および分子的特性を示す。

ケトパント酸ヒドロメチルトランスフェラーゼ (KPHMT)

シロイヌナズナやイネを含めた植物 EST 情報によると、すべての植物種には大腸菌 KPHMT (*PanB*) 相同遺伝子が 2 種類 (*KPHMT1*, 2) 存在するようである (Ottenhof et al. 2004)。それらは大腸菌 KPHMT とは約 30% の相同性を示し、Mg²⁺ やケトパント酸の結合に必須のアミノ酸残基は保存されている。植物 KPHMT1 と 2 間の非常に高い相同性 (シロイヌナズナでは互いに 87% の相同性) およびコードされる染色体の位置から、進化の過程で植物に分岐後に遺伝子重複が生じたと予想される (Coxon et al. 2005)。原核生物の KPHMT と比較すると、シロイヌナズナ KPHMT1 および 2 (*AtKPHMT1*, 2) には N 末端および C 末端に伸長

配列が存在する。GFP 融合タンパク質を用いた解析により、N 末端伸長配列は、他の真核生物同様にミトコンドリアトランジットペプチドであることが確認されている (Ottenhof et al. 2004)。また、その活性には Mg^{2+} を補因子として必要とする。両者共に、大腸菌 *PanB* 欠損株 (Hfr3000 YA39) を相補できる。エンドウおよびシロイヌナズナ培養細胞の単離ミトコンドリアにおける KPHMT 活性も測定されている。

植物が本酵素を 2 つ有している理由は不明であるが、それらは発現制御機構が異なると考えられる。事実、両遺伝子のプロモーター配列は全く異なる。マイクロアレイ情報によると、*AtKPHMT1* および 2 共にすべての器官で発現が認められるが、KPHMT2 は種子や側根において発現量が高く、芽生えおよび種子の形成期において発現誘導されている。*AtKPHMT1* もしくは 2 の遺伝子破壊シロイヌナズナは、野生株と比較して明確な変化は見られないが、それらの二重遺伝子破壊株は胚性致死を示す (Tilton et al. 2006)。このことから、KPHMT1 および 2 は互いに機能を相補しており、それらに触媒されるパントテン酸生合成経路は植物において必須であるといえる。

アスパラギン酸デカルボキシラーゼ (ADC)

大腸菌 *ADC* (*PanD*) 相同遺伝子は植物ゲノム中に存在しない。また、大腸菌 *panD* 欠損株を用いた相補系によるスクリーニングでも候補遺伝子は見つかっていない (Coxon et al. 2005)。したがって、 β -アラニンの生成経路は真核生物の種により全く異なるようである。一方、酵母やほ乳類に存在するウラシル/チミンの分解 (Walsh et al. 2001) やスベルミンからの代替経路 (Tsai and Axelrod 1965) を触媒する酵素の相同遺伝子は植物にも存在する (図 1)。シロイヌナズナには、 β -アラニンアミノトランスフェラーゼが存在することから、3-オキソプロパノ酸から β -アラニンを生成する経路も存在するようである (Liepman and Olsen 2001)。

ケトパント酸レダクターゼ (KPR)

KPR 活性を持つ酵素としてアセトヒドロキシ酸イソメロレダクターゼ (AHIR) が同定されたが、本酵素は過剰発現した場合にのみ大腸菌 *KPR* (*panE*) を相補できる (Primerano and Burns 1983)。そのため、AHIR は植物細胞内でパントテン酸生合成には機能しているとは考えにくい。一方、タンパク質の推定立体構造を基にしたスクリーニング (FUGUE) により、ヌクレオチド結合に関わる Rossmann fold ドメインを有するシロイヌナズナのタンパク質の中から、推定 *KPR* (At5g34780) が候補として挙げられている (Kallberg et al. 2002)。推定 KPR は大腸菌 PanE とは相同性がないが、ケトパント酸の結合に必要な Ser₂₄₄ が保存されている。推定アミノ酸配列から、本酵素は細胞質局在であると予想される。

パントテン酸シンターゼ (PS)

ミヤコグサ (*Lotus japonicus*) cDNA ライブラリーから大腸菌 PS (*panC*) 欠損株を用いた相補系により初めて PS が同定された (Genschel et al. 1999)。本酵素は分子量 34 kDa でホモダイマーを形成している。大腸菌 *PanC* 相同遺伝子はその他多くの植物種由来の EST に 1 つずつ存在していることから、植物 PS は KPHMT とは異なり、シングルコピー遺伝子であると考えられる。植物 PS は大腸菌 PanC と比較して、約 50% の相同性を示し、大腸菌 PanC のダイマー形成時の表面付近に 20-30 アミノ酸残基からなる挿入配列がある。酵母 PanC に見られるような N 末端側の伸長配列は存在しない。

ミヤコグサの PS 組換え体は、大腸菌 PanC のような基質による活性のアロステリック制御は見られない。また、非拮抗的な基質阻害 (1 mM 以上のパント酸) を受けるが、生成物による阻害は認められない。また、パルミチン酸 (16:0, 2 μ M) 添加により活性が約 30% 上昇する。

シロイヌナズナ PS (*AtPS*) はすべての器官で発

現が認められるが、種子において特に発現量が高い。GFP 融合タンパク質を用いた解析の結果、AtPS は細胞質局在であることが確認されている (Ottenhof et al. 2004, Coxon et al. 2005). 上述したように、KPHMT はミトコンドリアに局在し、KPR は細胞質局在と予想されることから、ケトパント酸がミトコンドリアから細胞質へ輸送される必要がある。一方、ハウレンソウ葉から単離した葉緑体ストロマにおいて、KHPMT および PS 活性が検出されている (Julliard 1994). この結果は、植物の葉緑体にもパントテン酸生合成経路が存在する可能性を示すものであるが、一次配列および立体構造を基にしたゲノム検索ではそのような酵素の存在は認められず、それらの分子の実態は不明である。

AtPS 遺伝子破壊シロイヌナズナは胚性致死を示す (Jonczyk et al. 2008). 培地へのパントテン酸添加もしくは大腸菌 *PanC* 遺伝子の導入により、AtPS 遺伝子破壊株の表現型は回復する。しかし、大腸菌 *PanC* 遺伝子の導入により、シロイヌナズナのパントテン酸シンターゼ活性を野生株の 500 倍以上に増加させてもパントテン酸の蓄積量に変化が認められない。同様の結果はセイヨウアブラナ (*Brassica napus*) でも確認されている (Chakauya et al. 2008). これらのことから、PS に触媒されるパントテン酸生合成経路は植物において必須であるが、その反応段階は律速ではないと考えられる。

2. 植物におけるパントテン酸生合成量向上の試み

パントテン酸は商業的に利用価値が高いため、生理活性を示す D-パントテン酸のみを生成できる植物を利用した大量生産に注目が集まっている。トマト (*Lycopersicon esculentum*) の葉を 1

mM パントニルラクトン溶液に浸すことで、パントテン酸含量は約 17 倍にまで増加する (Rathinasabapathi and Raman 2005). 一方、バリニもしくは β -アラニンでは有意な変化は認められない。同様の効果はラベンダー (*Lycopersicon esculentum*), インゲンマメ (*Phaseolus vulgaris*), グレープフルーツの葉でも確認されている。したがって、植物では KPHMT もしくは KPR がパントテン酸生合成の律速であると考えられる。

セイヨウアブラナに大腸菌 *PanB* を過剰発現させると、葉、長角果、および種子中のパントテン酸含量が 2.5 倍にまで増加する (Chakauya et al. 2008). また、大腸菌 *PanD* を過剰発現させたタバコでは、葉におけるパントテン酸量の増加 (約 4.1 倍) だけでなく、遊離アミノ酸含量の増加 (3.7 倍以上) も認められている (Fouad and Bala Rathinasabapathi 2006). これらのことから、植物のパントテン酸生合成能増強のためには、微生物の同経路構成酵素を用いることが有効な手段であると考えられる。

3. CoA の生合成経路

他の生物同様に、植物においても CoA はパントテン酸から 5 段階の反応を経て合成される (図 1). それぞれの反応を触媒する酵素の分子特性は、他の真核生物と類似している。Kupke ら (2003) により、以下で述べるシロイヌナズナの 5 つの CoA 合成酵素の組換え体を用いて、*in vitro* での CoA 生合成系の構築が行われ、パントテン酸を初発物質として CoA が合成されることが確認されている。以下では、植物の CoA 生合成に関わる酵素の生化学的および分子的特性を示す。

(図 1)

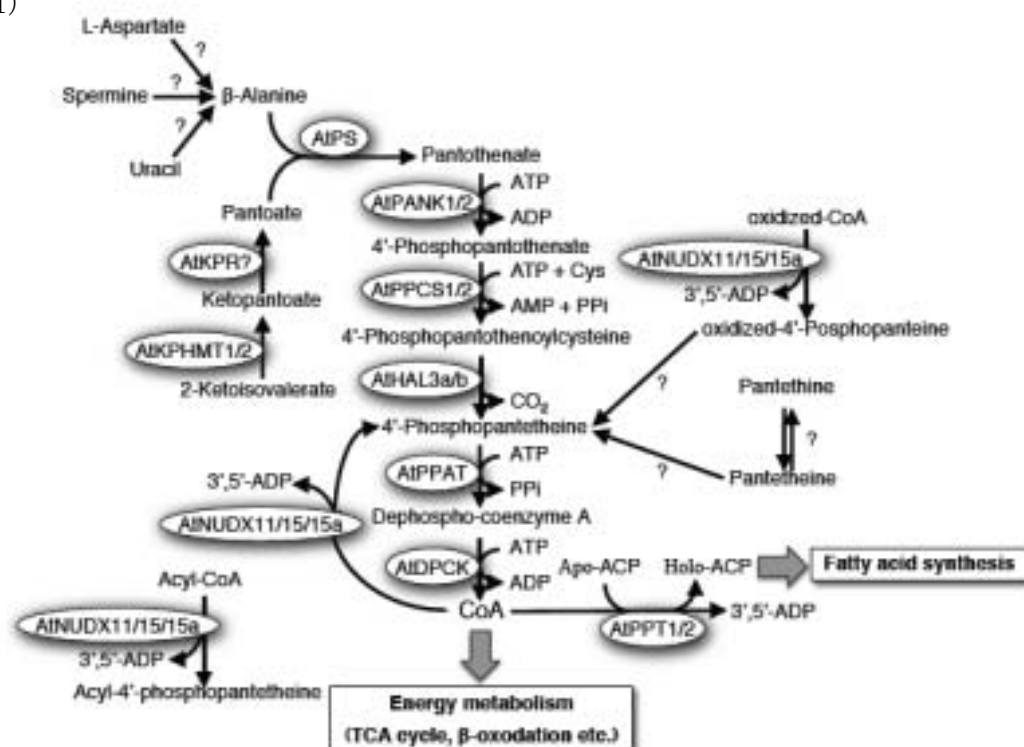


図 1 シロイヌナズナにおけるパントテン酸および CoA 生合成経路

Ketopantoate hydromethyltransferase (AtKPHMT1/2): At2g46110/At3g61530, Ketopantoate reductase (AtKPR): At5g34780, Pantothenate synthase (AtPS): At5g48840, pantothenate kinase (AtPANK1/2): At1g60440, At4g32180, 4'-phosphopantothenoylcysteine synthetase (AtPPCS1/2): At5g02080/At1g12350, 4'-phosphopantothenoylcysteine decarboxylase (AtHAL3a/b): At3g18030/At1g48605, 4'-phosphopantetheine adenyllyltransferase (PPAT): At2g18250, dephospho CoA kinase (DPCK): At2g27490, 4'-phosphopantetheinyl transferase (AtPPT1/2): At2g02770/At3g11470

パントテン酸キナーゼ (PANK)

PANK はパントテン酸から CoA 生合成反応の初発段階を触媒する。シロイヌナズナにおいて、真核生物の PANK と相同性の高い 2 つの遺伝子 (*AtPANK1*, 2) が同定されている (Kupke et al. 2003, Tilton et al. 2006)。また、同様の遺伝子はイネなどの他の植物にも存在する。植物 PANK は、真核生物由来の同酵素と相同性の高い触媒ドメインを保存しており、Type-II PANK に分類される。また、アセチル CoA によるフィードバック阻害に関わるアミノ酸残基もほぼすべて保存されている。シロイヌナズナ PANK2 (*AtPANK2*) は

AtPANK1 と比較して、C 末端に伸長配列を有している。この配列は M2 型ピルビン酸キナーゼとの相互作用に必要とされるラット PANK4 の C 末端配列と相同性が高い。それらは推定アミノ酸配列から細胞質局在と予想される。

AtPANK1 および 2 それぞれの遺伝子破壊株は、野生株と比較して表現型の違いは無く、種子における脂肪酸や CoA 量にも顕著な差は見られない (Tilton et al. 2006)。一方、両者の二重遺伝子破壊により胚性致死になることから、シロイヌナズナにおけるパントテン酸から CoA の初発段階反応には *AtPANK1* および 2 のみが機能していると

考えられる。

しかし、ホウレンソウ葉では、全 PANK 活性のうち約 80%が葉緑体ストロマに、残り 20%が細胞質に検出されている (Falk and Guerra 1993)。したがって、AtPANK1 および 2 は、ホウレンソウ葉緑体ストロマ画分に検出された酵素のパラログではないと考えられるが、この結果の相違が、植物種の違いを反映したものか、葉緑体 PANK 活性の実態が生理的には CoA 生合成に関与しないためかの結論を出すには、さらなる検証が必要である。

4'-ホスホパントテノイルシステインシンセターゼ (PPCS)

PPCS 相同遺伝子は、シロイヌナズナに 2 つ (*AtPPCS1*, 2) 存在する (Kupke et al. 2003)。AtPPCS1 は、AtPPCS2 と互いに約 90%の相同性を示すが、24 アミノ酸残基からなる N 末端伸長配列および 22 アミノ酸残基からなる挿入配列を有している。両者は動物の同酵素と非常に相同が高く、大腸菌とはわずかな相同性しか示さないが、本酵素の活性や構造に重要なアミノ酸残基は高度に保存されている。大腸菌 PPCS とは異なり、AtPPCS1 は ATP を基質とする。

4'-ホスホパントテノイルシステインデカルボキシラーゼ (PPCD)

PPCD 相同遺伝子はシロイヌナズナに 2 つ存在する。それらは酵母の耐塩性遺伝子の相同体としてから同定されたため、*AtHAL3a* および *b* と命名された。両者共に酵母や動物の同酵素と高い相同性を示す。*AtHAL3a* は三量体を形成するフラビンタンパク質であり、アミノエテンチオール基を含む酸化脱炭酸化中間体の形成を介した反応を触媒する (Hernández-Acosta et al. 2002)。部位特異的変異導入および立体構造解析により、活性に必須のアミノ酸残基として His₉₀ および Cys₁₇₅ が同定されている (Kupke et al. 2001, Steinbacher et al. 2003)。

興味深いことに、*AtHAL3a* の過剰発現および発現抑制は、適合溶質であるプロリン蓄積量の変化に依存して塩や浸透圧ストレス耐性能をそれぞれ向上および減少させることが明らかになっている (Espinosa-Ruiz et al., 1999; Yonamine et al., 2004)。プロリンはグルタミン酸の炭素骨格を基に合成されるため、細胞内 CoA 量は 2-オキソグルタル酸を中間代謝産物とする TCA サイクルと密接に関わっている可能性がある。

AtHAL3a の mRNA 発現量は、*AtHAL3b* と比較してかなり高レベルであることから、生体内において前者が主要な役割を果たしていると考えられている。*AtHAL3a* もしくは *AtHAL3b* の遺伝子破壊シロイヌナズナは、野生株と比較してアシル CoA 量がそれぞれ 65%および 79%に減少しているが、生長や形態に明確な違いは見られない (Rubio et al. 2006)。また、*AtHAL3a*^{+/−} / *AtHAL3b*^{+/−}ヘテロ遺伝子破壊株も同様に表現型の違いは見られない。一方、*AtHAL3a*^{+/−} / *AtHAL3b*^{+/−}株はアセチル CoA およびアシル CoA 量がそれぞれ 20%および 44%にまで低下し、生長阻害や異常種子形成など顕著な表現型異常を示す。さらに、それらの二重遺伝子破壊株は胚性致死を示す。この二重遺伝子破壊株の表現型は培地へのパンテチン添加により回復することから、植物においてもパンテチンから 4'-ホスホパンテチンを介した CoA 合成経路の存在が示唆される (図 1)。

4'-ホスホパンテチンアデニリルトランスフェラーゼ (PPAT)

シロイヌナズナの PPAT (*AtPPAT*) は酵母や動物の二機能性酵素、PPAT / デホスホ CoA キナーゼ (*CoaDE*) の相同遺伝子として同定されたが、PPAT としての活性のみを有している (Kupke et al. 2003)。すなわち、4'-ホスホパンテチンを基質とし、4'-ホスホパントテノイルシステインに対して活性を示さない。また、CoA によりフィードバック阻害される。

AtPPAT mRNA の発現レベルが野生株の約 10%に

まで低下した T-DNA 挿入変異シロイヌナズナは生長や種子形成の阻害が認められる (Rubio et al. 2008). また, 同変異株は CoA+アセチル CoA 量が 20-40%にまで低下し, 発芽過程における種子中の脂肪酸代謝が遅延している. 一方, *AtPPAT* 過剰発現株は CoA+アセチル CoA 量が約 1.6 倍にまで増加し, 植物体の地上部および地下部の生育促進が認められる. また, 種子中の脂肪酸量は 35-50%増加している. これらのことから, PPAT による反応は植物の CoA 生合成経路の主要な制御段階であるといえる.

さらに, *PPCD* と同様に, *AtPPAT* の過剰発現により, プロリン蓄積量が増加し, 塩や浸透圧ストレス耐性能が向上する.

デホスホ CoA キナーゼ (DPCK)

シロイヌナズナの DPCK (*AtDPCK*) は, 大腸菌, 酵母および動物の同酵素と相同性を示し, Walker キナーゼ/ATP 結合モチーフも高度に保存されている. 一方, 酵母や動物の二機能性酵素, *CoaDE* とは相同性が低い.

4'-ホスホパンテティニルトランスフェラーゼ (PPT)

アポ-ACP からホロ-ACP 合成に関わる PPT は, シロイヌナズナゲノム中に 2 つの相同遺伝子 (*AtPPT1*, 2) の存在が確認できる.

4. パントテン酸および CoA の生合成系の細胞内局在

植物では ACP はプラスチドに局在し, 同オルガネラで脂肪酸合成が行われる. 一方, CoA は植物のすべての細胞内コンパートメントに存在し, 様々な代謝経路に関わっている. 上述したように, 過去の生化学的な手法による解析では, パントテン酸および CoA 生合成系のいくつかの酵素活性は葉緑体に検出されている. しかし, 原核生物や他の真核生物の遺伝子情報を基にした近年の分子生物学的な解析の結果, パントテン酸生合成の初発段階を触媒する *KPHMT* 以外のすべての酵素の推

定アミノ酸配列にはオルガネラターゲティングシグナルが存在せず, CoA 生合成は細胞質でのみ行われていると予想される. そのため, それぞれのオルガネラ膜において CoA 輸送体が存在し, 細胞質で合成された CoA の供給を制御していると考えられる. これまでに, ミトコンドリアにおける CoA 輸送体が同定されている (Savage and Post-Bettenmiller 1994).

5. パントテン酸および CoA 生合成の制御

パントテン酸や CoA の生理的重要性から, それらの生合成系は厳密に制御される必要があると考えられる. 特に, 種子中の貯蔵脂質は発芽やその後の生長時におけるエネルギー供給源として必須であるため, パントテン酸の生合成は種子形成および発芽過程に活性化される必要がある. 種子形成過程初期において, 種子中のパントテン酸蓄積量は一過的に増加し, その後減少する (Jonczyk et al. 2008). 一方, アセチル CoA 量は種子形成過程中期に増加する. しかし, 植物におけるパントテン酸の生合成系の制御システムは未だ明確ではない. 大腸菌と比較して, 植物組織では *KPHMT*, *PS*, *PPAT* などは発現量が低く, 活性も検出できないことから, パントテン酸生合成系の厳密な制御系の存在が示唆される. シロイヌナズナでは, 種子形成過程において *AtKPHMT1* および 2, *AtHAL3a*, *AtPPAT*, *AtDPCK* 遺伝子の発現誘導が認められる (Jonczyk et al. 2008).

6. CoA 分解系

酵母や動物と同様に, 植物においても CoA ピロホスホハイドロラーゼ活性を有する Nudix (nucleoside diphosphates linked to some moiety X) hydrolase の存在が知られている. シロイヌナズナでは全 27 種類の Nudix hydrolase (*AtNUDX1-27*) の中で, *AtNUDX11* および 15 が CoA 特異的加水分解活性を有している (Ogawa et al. 2005, 2008) (図 1). 本酵素により, CoA の 5'-ピロリン酸部位が加水分解され, CoA 生合成の中

間体である 4'-ホスホパンテテインと 3', 5'-ADP が生成する。また, AtNUDX11 および 15 共に CoA だけでなく, 生理的に不活性の酸化型 CoA, マロニル-CoA, スクシニル-CoA, および炭素数 12-16 の長鎖アシル-CoA に対しても高い活性を有している。

AtNUDX11 および 15 mRNA はすべての植物器官で発現が認められる。AtNUDX11 はオルガネラ局在シグナルを有していないため, 細胞質局在であると考えられる。一方, AtNUDX15 遺伝子は選択的スプラッシング機構によりミトコンドリアおよびペルオキシソーム局在型と推定されるアイソフォームをコードする 2 種類の mRNA を生成している。植物では長鎖脂肪酸の β 酸化はペルオキシソームで行われていることから, AtNUDX15 を含めた Nudix hydrolase は CoA のリサイクルや不活性型 CoA の浄化だけでなく, β 酸化や TCA サイクルを介したエネルギー生産に深く関与している可能性がある (図 1)。

参考文献

- Chakauya, E., Coxon, K.M., Wei, M., MacDonald, M.V., Barsby, T., Abell, C., Smith, A.G. (2008) Towards engineering increased pantothenate (vitamin B5) levels in plants. *Plant Mol. Biol.* 68, 493-503.
- Coxon, K.M., Chakauya, E., Ottenhof, E.E., Whitney H.M., Blundell, T.L., Abell, C., Smith, A.G. (2005) Pantothenate biosynthesis in higher plants. *Biochem. Soc. Transact.* 33, 743-746.
- Espinosa-Ruiz, A., Belles, J.M., Serrano, R., Culianez-Macia, F.A. (1999) *Arabidopsis thaliana* AtHAL3: a flavoprotein related to salt and osmotic tolerance and plant growth. *Plant J.* 20, 529-539.
- Falk, K.L., Guerra, D.J. (1993) Coenzyme A biosynthesis in plants: partial purification and characterization of pantothenate kinase from spinach. *Arch. Biochem. Biophys.* 301, 424-430.
- Fouad, W.M., Rathinasabapathi, B. (2006) Expression of bacterial L-aspartate- α -decarboxylase in tobacco increases β -alanine and pantothenate levels and improves thermotolerance. *Plant Mol. Biol.* 60, 495-505.
- Genschel, U., Powell, C.A., Abell, C., Smith, A.G. (1999) The final step of pantothenate biosynthesis in higher plants: cloning and characterization of pantothenate synthetase from *Lotus japonicus* and *Oryza sativum* (rice). *Biochem. J.* 341, 669-678.
- Hernández-Acosta, P., Schmid, D.G., Jung, G., Culiáñez-Maciá, F.A., Kupke, T. (2002) Molecular characterization of the *Arabidopsis thaliana* flavoprotein AtHAL3a reveals the general reaction mechanism of 4'-phosphopantothenoylcysteine decarboxylases. *J. Biol. Chem.* 277, 20490 - 20498.
- Jonczyk, R., Ronconi, S., Rychlik, M., Genschel, U. (2008) Pantothenate synthetase is essential but not limiting for pantothenate biosynthesis in *Arabidopsis*. *Plant Mol. Biol.* 66, 1-14.
- Jones, E.C., Dancer, J.E., Smith, A.G., Abell,

- C. (1994) Evidence of the pathway to pantothenate in plants. *Can. J. Chem.* 72, 261-26310.
- Julliard, J.H. (1994) Purification and characterization of oxopantoyl lactone reductase from higher plants: role in pantothenate synthesis. *Bot. Acta.* 107, 191-200.
- Kallberg, Y., Oppermann, U., Jornvall, H., Persson, B. (2002) Short-chain dehydrogenases/reductases (SDRs). *Eur. J. Biochem.* 269, 4409-4417.
- Kupke, T., Hernández-Acosta, P., Steinbacher, S., Culiáñez-Macià, F.A. (2001) *Arabidopsis thaliana* flavoprotein AtHAL3a catalyzes the decarboxylation of 4'-phosphopantothenoylecysteine to 4'-phosphopantetheine, a key step in coenzyme A biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 276, 19190 - 19196.
- Kupke, T., Hernández-Acosta, P., Culiáñez-Macià, F.A. (2003) 4'-Phosphopantetheine and coenzyme A biosynthesis in plants. *J. Biol. Chem.* 278, 38229 -38237.
- Liepman, A.H., Olsen, L.J. (2001) Peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase (AGT1) is a photorespiratory enzyme with multiple substrates in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 25, 487-498.
- Ogawa, T., Ueda, Y., Yoshimura, K., Shigeoka, S. (2005) Comprehensive Analysis of Cytosolic Nudix Hydrolases in *Arabidopsis thaliana*. *J. Biol. Chem.* 280, 25277-25283.
- Ogawa, T., Yoshimura, K., Miyake, H., Ishikawa, K., Ito, D., Tanabe, N., Shigeoka, S. (2008) Molecular characterization of organelle-type Nudix hydrolases in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.* 148, 1412-1424.
- Ottenhof, H.H., Ashurst, J.L., Whitney, H.M., Saldanha, S.A., Schmitzberger, F. (2004) Organisation of the pantothenate (vitamin B5) biosynthesis pathway in higher plants. *Plant J.* 37, 61-72.
- Primerano, D.A., Burns, R.O. (1983) Role of acetohydroxy acid isomeroreductase in biosynthesis of pantothenic acid in *Salmonella typhimurium*. *J. Bacteriol.* 153, 259-269.
- Rathinasabapathi, B., Raman, S.B. (2005) Exogenous supply of pantoyl lactone to excised leaves increases their pantothenate levels. *Ann. Bot.* 95, 1033-1037.
- Rubio, S., Larson, T.R., Gonzalez-Guzman, M., Alejandro, S., Graham, I.A., Serrano R., Rodriguez, P.L. (2006) An *Arabidopsis* mutant impaired in coenzyme A biosynthesis is sugar dependent for seedling establishment. *Plant Physiol.* 140, 830-843.
- Savage, L.J., Post-Beittenmiller, D. (1994) Phosphopantethenylated precursor acyl carrier protein is imported into spinach (*Spinacia oleracea*) chloroplasts. *Plant Physiol.* 104, 989-995.

Steinbacher, S., Hernandez-Acosta, P., Bieseler, B., Blaesse, M., Huber, R., Culianez-Macia, F.A., Kupke, T. (2003) Crystal structure of the plant PPC decarboxylase AtHAL3a complexed with an ene-thiol reaction intermediate. *J. Mol. Biol.* 327, 193-202.

Tilton, G.B., Wedemeyer, W.J., Browse, J., Ohlrogge, J. (2006) Plant coenzyme A biosynthesis: characterization of two pantothenate kinases from *Arabidopsis*. *Plant Mol. Biol.* 61, 629-642.

Tsai, C.S., Axelrod, B. (1965) Catabolism of Pyrimidines in Rape Seedlings. *Plant Physiol.* 40, 39-44.

Walsh, T.A., Green, S.B., Larrinua, I.M. and Schmitzer, P.R. (2001) Characterization of plant β -ureidopropionase and functional overexpression in *Escherichia coli*. *Plant Physiol.* 125, 1001-1011.

Yonamine, I., Yoshida, K., Kido, K., Nakagawa, A., Nakayama, H., Shinmyo, A. (2004) Overexpression of *NtHAL3* genes confers increased levels of proline biosynthesis and the enhancement of salt tolerance in cultured tobacco cells. *J. Exp. Bot.* 55, 387-395.