

アゾリン骨格形成に関わる新規 ATP 結合サイトの発見

天貝 啓太

二次代謝産物の生合成経路には、一次代謝生合成経路には見られない特徴的な化学反応・触媒機構が存在し、これらが二次代謝産物の構造多様性、生理活性を生み出す源泉になっている。またこれらを人類がものづくりのツールとして自在に扱うためには、多様な酵素反応機構の詳細を完全に理解していく必要がある。

本論文ではリボソームにより合成されたペプチドが、様々な修飾を受けて生合成される天然物、いわゆる RiPPs (**R**ibosomally synthesized and **P**ost-translationally modified **P**eptide natural products) の生合成において、長らく未解明であったチアゾール・オキサゾール環形成反応の詳細な機構解析がなされ、一つの決着が得られていたことから、紹介することにした。

紹介論文

Discovery of a new ATP-binding motif involved in peptidic azoline biosynthesis

Kyle L Dunbar, Jonathan R Chekan, Courtney L Cox, Brandon J Burkhardt, Satish K Nair & Douglas A Mitchell

Nature Chemical Biology, Volume 10, Issue 10, 823–829 (2014)

要旨

最近の研究成果により、thiazole/oxazole-modified microcin (TOMM)の生合成に関わる YcaO ファミリーに属する酵素(D 酵素)は、E1 ユビキチン活性化酵素と相同性を有するタンパク(C 酵素)と協同してアミドカルボニル基の酸素をリン酸化し、アゾリン骨格形成反応を触媒することが解明されている。しかし、その詳細な反応機構については未知の部分が多い。

この論文ではまず、大腸菌 *E. coli* で発現される機能未知の YcaO (Ec-YcaO)の X 線結晶構造を明らかとした。このタンパクには今まで観測されたことのない折り畳み構造と、ATP 結合モチーフが存在した。この ATP 結合モチーフは TOMM 生合成に関わる YcaO でも保存されており、これが脱水環化を触媒するのに必須であることが解った。さらに C 酵素が基質認識と触媒活性に寄与しており、さらに D 酵素の C 末端側に存在する特徴的なアミノ酸配列が、C 酵素の認識と触媒活性に関わることを明らかにした。この研究で YcaO 酵素の活性部位を明らかにしたことから、TOMM 生合成に関わる YcaO のみならず、それ以外の数多くの機能未知である YcaO タンパクの機能同定への道を拓くだろう。