

2-Methylisoborneol 生合成経路に存在するメチル化酵素の結晶構造解析

尾瀬農之¹, Orapin Ariyawutthiphan², 姚閔^{1,2}, 及川英秋³, 田中勲^{1,2}

¹北海道大学先端生命科学研究院, ²北海道大学生命科学院, ³北海道大学大学院総合化学院

テルペノイド化合物は、ポリケタイド化合物や非リボソーム性ペプチド化合物と並び生合成経路が非常に興味深く、また抗生物質・抗癌剤・免疫抑制剤・などの医薬品或いは香料としての応用価値も高い。放線菌が生産する代表的なテルペンとしてはセスキテルペンである geosmin, モノテルペンである 2-methylisoborneol (2-MIB) が挙げられる。どちらも放線菌特有の土壌臭を示す化合物である。これらの複雑な化合物の生合成経路は近年まで謎に包まれていたが、geosmin が 2006 年に、2-MIB は 2008 年になり生合成過程が発表された[1]。これにより、2-MIB は特異的な二種の酵素 terpene cyclase (MIB-TPC) と methyltransferase (MIB-MT) によりゲラニルピロリン酸 (GPP) から生合成されることが明らかにされた。一般の知られる典型的なテルペン合成系において、2-MIB 合成時に見られるメチル化を経るものではなく、MIB-MT は特殊な例であると言える。

これまでに *Streptomyces avermitilis* 由来 MIB-MT のアポ体、補酵素 S-adenosyl methionine (SAM) 複合体、および阻害剤 sinefungin と GPP の複合体結晶を作製することに成功し、NW12, PF-17A を始めとした放射光ビームラインにより回折実験を行った。その結果、分解能それぞれ 2.3, 2.5, 3.2 Å において構造解析することができた。MIB-MT の特徴として、N 末端に他のメチル化酵素と相同性が見られない領域が存在する。この領域はアポ体及び SAM との複合体構造ではディスオーダーしているが、基質 GPP の認識に大きく関わっており、GPP の存在下においてモデル構築することが可能となった。すなわち、活性部位の蓋としての働きを明らかにすることができた。この領域に存在する疎水性アミノ酸残基の側鎖が GPP ゲラニル側鎖を認識している。また、ピロリン酸はアルギニン側鎖により認識されることも新たに見いだした。ピロリン酸を持つ基質がメチル化酵素に認識されることを示す例であるため、今回得られた情報は、テルペン生合成経路に存在する未発見のメチル化酵素を発見するためにも重要である。現在は基質認識残基変異体を各種作製し、基質認識に関わる残基の役割を精査している。