

抗生物質やその他の有用物質生産に利用可能な 鍵酵素の構造・機能解析

代表機関：東京大学大学院農学生命科学研究科

代表研究者：大西康夫

背景

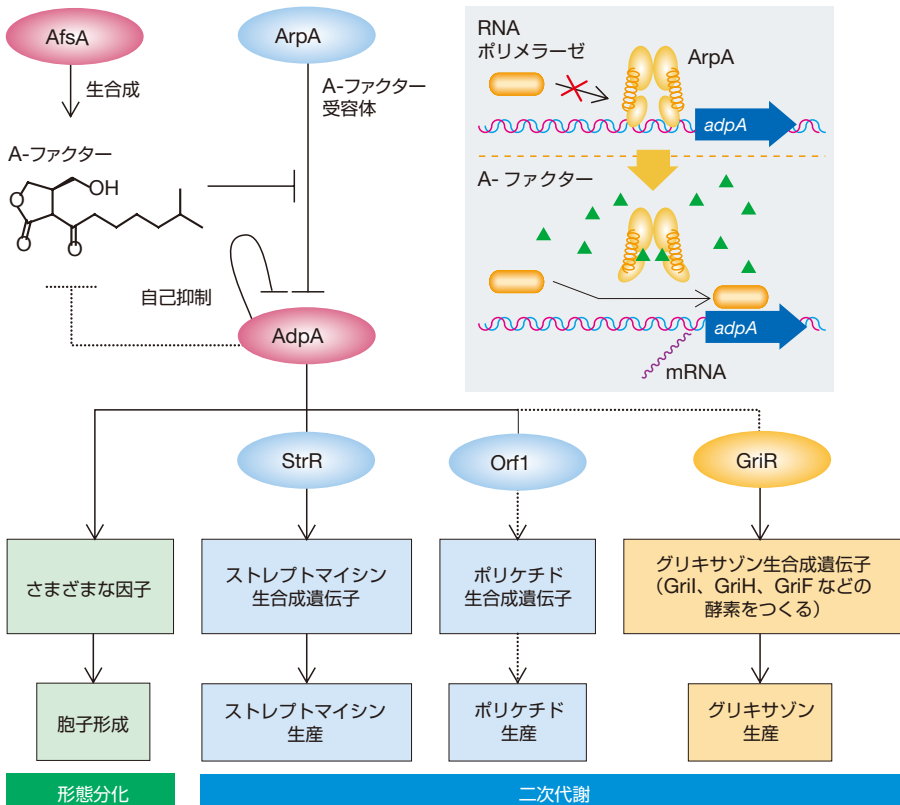
- 放線菌は、抗生物質をはじめとする多種多様な二次代謝産物をつくる
- 二次代謝反応の制御機構を解明すれば、有用物質の効率的生産につながる

成果

- 放線菌の二次代謝反応と、その制御にかかわる多くのタンパク質の構造と機能を明らかにした
- ウコンの薬効成分クルクミンを合成する酵素など、有用物質生産に利用できる酵素の立体構造を解析した

私たちが研究対象としているのは放線菌です。放線菌は抗生物質をはじめ、人類にとって有用な物質を二次代謝産物としてつくりだします。二次代謝産物とは、糖、アミノ酸、脂質などの一次代謝産物からつくられる、生物ごとに独特な代謝産物のことです。

私たちは以前に、放線菌自身がつくるA-ファクターというホルモンが、二次代謝の制御の鍵を握っていることを発見しました。本課題では、制御過程ではたらく酵素や転写因子を中心に、二次代謝を進めたり調節したりするタンパク質の構造と機能を明らかにしようと研究を進めてきました



放線菌による二次代謝産物の生産は、Aファクターというホルモンのかかわる複雑な経路で制御されている。

図版提供：大西康夫

た。こうした研究は、放線菌を有用物質生産に応用する際に役立つと期待されるからです。

A-ファクターをつくり出す合成酵素(AfsA)と、制御の要となるAdpAという転写因子のDNAと結合する部分については、現在、構造解析に取り組んでいます。また、二次代謝を活性化するAfsSというタンパク質の溶液中の構造を解析し、このタンパク質がまったく未知の機構で二次代謝を誘導していることを示しました。

細菌には、周囲の環境に応じて有利な栄養源を使うための「カタボライト抑制」というしくみが備わっていますが、放線菌では、このしくみが他の細菌とは少し異なっています。そこで、グルコースが豊富なときに他の栄養源の代謝を抑える鍵となるグルコキナーゼ(GlkA)という酵素の立体構造を決定しました。グルコースやATP類似物質との共存状態での立体構造も決定したところ、GlkAの構造変化がグルコース濃度のセンサーとして機能している可能性が示されました。

有用物質生産に利用できる放線菌の酵素としては、機能性プラスチック原料の生産に応用できると期待されるGriH、GriIの構造解析を進めています。一方、私たちは以前に、ウコンの薬効成分であるクルクミンの合成酵素(CUS)をイネから発見し、合成反応の機構がまったく新しいものであることを解明しています。本課題では、CUSの立体構造を決定することができ、反応する物質が入り込むポケットが特徴的なかたちをしていることを見いだしました。さらに、構造を少し変えることで、反応に重要なアミノ酸を突き止める研究を進めており、より効率のよい酵素の設計につなげたいと考えています。また、窒素固定細菌由来の2種類のポリケチド合成酵素にも注目し、立体構造解析によって、生産される物質の違いがどのような構造の違いに基づいているのかを明らかにしました。