活性中心に“ふた”をする酵素

メラニンとは動物だけでなく、植物や菌類にも存在する。菌類(カビ)の細胞壁に存在するメラニンは、紫外線耐性など環境中での生存に寄与するとともに、一部の植物病原菌などでは病原性にも関与する。イネの最重要病害であるイネいもち病をひき起こす糸状菌 *Pyricularia oryzae* (完全世代: *Magnaporthe grisea*) では、メラニンが生育には必須でなく、病原性発現

に必要であることから、本菌のメラニン生成系の酵素をターゲットとする非殺菌性の薬剤が開発されてきている。最近、ターゲット酵素と薬剤の複合体の三次元構造が明らかになり、その結果、2つの異なるターゲット酵素の構造上の特徴に、興味深い類似性がみられることが明らかとなってきた。

菌類のメラニンは、ジヒドロキシナフタレン(DHN)が酸化的に重合した

黒色物質である。DHNの合成は、ポリケタイド合成酵素(PKS)によるテトラヒドロキシナフタレンの生成と、その後のヒドロキシナフタレン還元酵素(HNR)による還元反応と、シタロン脱水酵素(STD)による脱水反応が2回ずつ交互に起こることにより行なわれる(図1)。これらのうち、HNRとSTDの2つが、現在上市されている抗菌剤のターゲットとなっている。

図1 ■ 菌類のメラニン生成系

HNR はアミノ酸配列と HNR-NADPH-競争阻害剤複合体の三次元構造から、短鎖脱水素酵素/還元酵素 (SDR) ファミリーに属する還元酵素であることが明らかとなっている⁽¹⁾。さらに、この三次元構造情報からいえるのは、競争阻害剤が完全に酵素内部に埋まっており、酵素の構造変化なしには、競争阻害剤や基質が活性部位に接近できないということである。また、HNR, HNR-NADPH 複合体, HNR-NADPH-競争阻害剤複合体の3種類の構造の比較から、活性部位の近傍にあるフレキシブルな helix-loop-helix モチーフが“ふた”のように働き、基質の活性部位への接近をコントロールすることが示された⁽²⁾。なお、この helix-loop-helix モチーフ部分は、他の SDR ファミリーの酵素と最も類似性が低い部分の一つである。

STD のアミノ酸配列は他のタンパク質とは相同性を示さないが、STD-競争阻害剤複合体の三次元構造が解けた後^(3,4)、類似の三次元構造をもつものが見つかった。タンパク質の核への輸送に関わる NTF2 (nuclear transport factor 2), Δ5,3-ケトステロ

イドイソメラーゼ、ナフタレン 1,2-ジオキシゲナーゼなどの、機能がまったく異なる酵素と三次元構造が類似している。これらの酵素ファミリーに共通する特徴は、分子内部に深い穴を形成し、その穴の奥のほうに活性中心をもつことであるが、STD の場合はさらに HNR の場合で認められたように、この活性中心がフレキシブルな領域 (C 末端の約 20 アミノ酸, helix-loop-helix 構造をとる) で完全にカバーされているという特徴をもつ。すなわち、STD の場合も、酵素の構造変化なしには基質が活性部位に接近できないということである。類似の基質を変換するが三次元構造はまったく異なる2つの酵素が、類似の構造上の特徴 (フレキシブルな“ふた”) をもつのは興味深い。この領域は、STD においては酵素反応に必須であることが明らかとなっている^(4,5)。

筆者らは構造情報とそれに基づく変異酵素を用いた解析により、このフレキシブルな領域の機能として、基質の結合過程への積極的な関与を考えている。最近になって、STD と類似の構造をとることが予想される酵素が見つ

かってきた。殺虫剤 γ-BHC の脱塩酸酵素 LinA⁽⁶⁾ がそれである。この酵素には“ふた”に相当する部分もあるとともに、STD と類似の反応をする。

このようなフレキシブルな領域の機能について、たとえば、HNR と STD で“ふた”の機能は同じか、などについては、今後の解析を待たねばならない。また、フレキシブルな領域の機能を明らかにすることは、構造に基づいた特異的な薬剤のデザインにとっても重要な情報になると考えられる。

- 1) A. Andersson, D. Jordan, G. Schneider & Y. Lindqvist : *Structure*, 4, 1161 (1996).
- 2) A. Andersson, D. Jordan, G. Schneider & Y. Lindqvist : *FEBS Lett.*, 400, 173 (1997).
- 3) T. Lundqvist, J. Rice, C.N. Hodge, G.S. Basarab, J. Pierce & Y. Lindqvist : *Structure*, 2, 937 (1994).
- 4) M. Nakasako, T. Motoyama, Y. Kurahashi & I. Yamaguchi : *Biochemistry*, 37, 9931 (1998).
- 5) T. Motoyama, K. Imanishi & I. Yamaguchi : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 564 (1998).
- 6) Y. Nagata, K. Miyauchi & M. Takagi : *J. Ind. Microbiol. Biotech.*, 23, 380 (1999).

(本山高幸, 山口 勇, 理化学研究所)

脂質がガンを抑える——共役脂肪酸の有効性

私達は食事から様々な形態の脂質を摂取している。食事脂肪は、ヒトにとって主要なエネルギー源である。近

年、脂質の生理活性や、薬理作用に関する研究が急速に進展してきた。中でも脂肪酸に関しては、必須脂肪酸の

摂取バランスだけではなく、食品にごく微量に含まれている特異な化学構造の脂肪酸の生理活性も注目されてきて