

## ペプチドの立体構造を反転させる新規酵素を発見

～生理活性ペプチドの安定化への貢献に期待～

### ポイント

- ・生理活性ペプチドのカルボキシル末端アミノ酸の立体構造を反転させる新規酵素を発見。
- ・新規酵素を用いて天然には存在しない新規 D-アミノ酸含有ペプチド化合物の創製に成功。
- ・立体構造の改変により生理活性ペプチドの安定性や生理活性の向上への貢献に期待。

### 概要

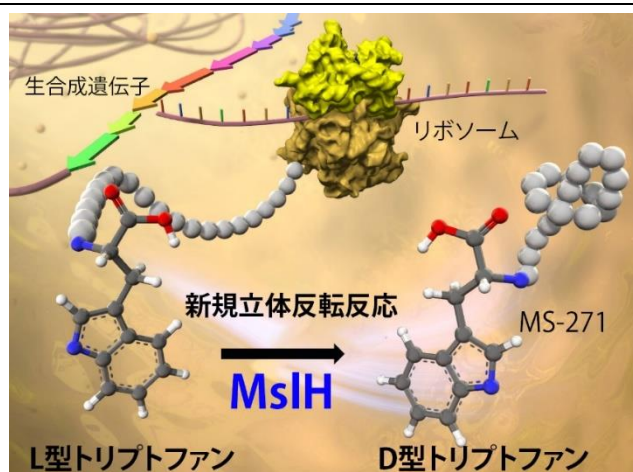
北海道大学大学院工学研究院の大利 徹教授，小笠原泰志准教授らの研究グループは，生理活性ペプチド抗生物質の生合成<sup>\*1</sup>に関わる新奇なペプチド立体反転酵素を発見しました。

微生物が生産し，抗菌活性や抗腫瘍活性などの有用生理活性を有する低分子ペプチド化合物<sup>\*2</sup>の中には，タンパク質の翻訳合成系であるリボソームを利用して生合成されるものが存在します。これらのリボソームペプチドは，タンパク質性のアミノ酸を原料に用いて生合成されるため，通常全てのアミノ酸残基が L 型の鏡像異性体<sup>\*3</sup>で構成されます。しかし，ストレプトミセス属放線菌<sup>\*4</sup>が生産するペプチド抗生物質 MS-271 は，リボソームペプチドであるにも関わらず，構成する 21 アミノ酸残基のうちカルボキシル末端のトリプトファンが D 型です。

研究グループは，MS-271 の D 体アミノ酸残基の導入機構に注目し，その解明を目指して研究を進め，鍵反応となる新規のペプチド立体反転酵素 (MslH) を突き止めました。本酵素は，既存の酵素と配列類似性が全くなく，ペプチドのカルボキシル末端のアミノ酸残基を L 型から D 型に変換する初めての酵素です。さらに，得られた結果に基づいて，天然には存在しない新規 D-アミノ酸含有ペプチド化合物の創製にも成功しました。

今後，今回見出したペプチド立体反転酵素を自在に使いこなすことで，医薬品など生理活性ペプチドの創製への応用が期待できます。

なお，本研究成果は，化学系トップジャーナルの一つである *Chemical Science* 誌に 2020 年 12 月 29 日 (火) にオンライン公開されました。



今回発見した新規ペプチド立体反転酵素 (MslH) による立体反転反応の概要図

## 【背景】

微生物が生産する生理活性ペプチドの多くは、翻訳後のペプチドの化学修飾により非タンパク質性のアミノ酸を含有しています。一般に非タンパク質性アミノ酸を含むペプチドは、高い生理活性を有すると同時に生体内のタンパク質分解酵素に対する安定性が高いため、翻訳後修飾反応を理解することは、遺伝子工学的的手法による有用ペプチド創製の基盤として重要です。

ストレプトミセス属放線菌が生産するペプチド抗生物質 MS-271 は、21 個アミノ酸残基からなるペプチド抗生物質で、カルボキシル末端に D 型のトリプトファンを有しています。しかし、D 型アミノ酸残基を導入する翻訳後修飾はこれまでほとんど知られておらず、MS-271 の生合成の過程でどのように D 型トリプトファンが導入されるのか不明でした。

## 【研究手法・研究成果】

取得した生合成遺伝子の中に機能が推定できない酵素の遺伝子が一つ存在したため、その酵素 (MslH) が D 型アミノ酸導入に関わると予想し、遺伝子工学的手法で調製した酵素とペプチド基質を用いて機能を解析しました。

その結果、MslH がリボソームで作られた前駆体ペプチド基質 (MslA) のカルボキシル末端の L 型トリプトファンを D 型に立体反転する酵素であることを突き止めました (図 1)。本酵素は、ペプチドのカルボキシル末端のアミノ酸残基を D 型にする初めての例です。

また、この酵素の基質特異性を調べたところ、MS-271 と全く異なるアミノ酸配列を持つペプチドにも D 型トリプトファンを導入できることが明らかになりました。

## 【今後への期待】

ペプチドに D 型アミノ酸を導入することで、タンパク質分解酵素による分解に対する安定性の向上や構造多様性を拡張できる可能性があります。今後、今回見出したペプチド立体反転酵素を自在に使いこなすことで、医薬品など生理活性ペプチドの創製への応用が期待できます。

## 【謝辞】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費助成事業新学術領域研究 (生合成リデザイン) 16H06452, 基盤研究 (A) 18H03937, 基盤研究 (C) 18K05449, 北海道大学リーディングプログラムの助成を受けて実施されました。

## 論文情報

論文名	Identification of the peptide epimerase MslH responsible for D-amino acid introduction at the C-terminus of ribosomal peptides (リボソーム型ペプチドの C 末端に D-アミノ酸を導入する新規ペプチド立体反転酵素 MslH の同定)
著者名	Feng, Zhi <sup>1</sup> , 小笠原泰志 <sup>2</sup> , 大川 徹 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院総合化学院, <sup>2</sup> 北海道大学大学院工学研究院)
雑誌名	<i>Chemical Science</i> (化学全般の専門誌)
DOI	10.1039/D0SC06308H
公表日	2020 年 12 月 29 日 (火) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 大井 徹 (だいらとある)

T E L 011-706-7815 F A X 011-706-7118 メール dairi@eng.hokudai.ac.jp

U R L [https://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCLab\\_jp/](https://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCLab_jp/)

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

### MS-271 生合成遺伝子

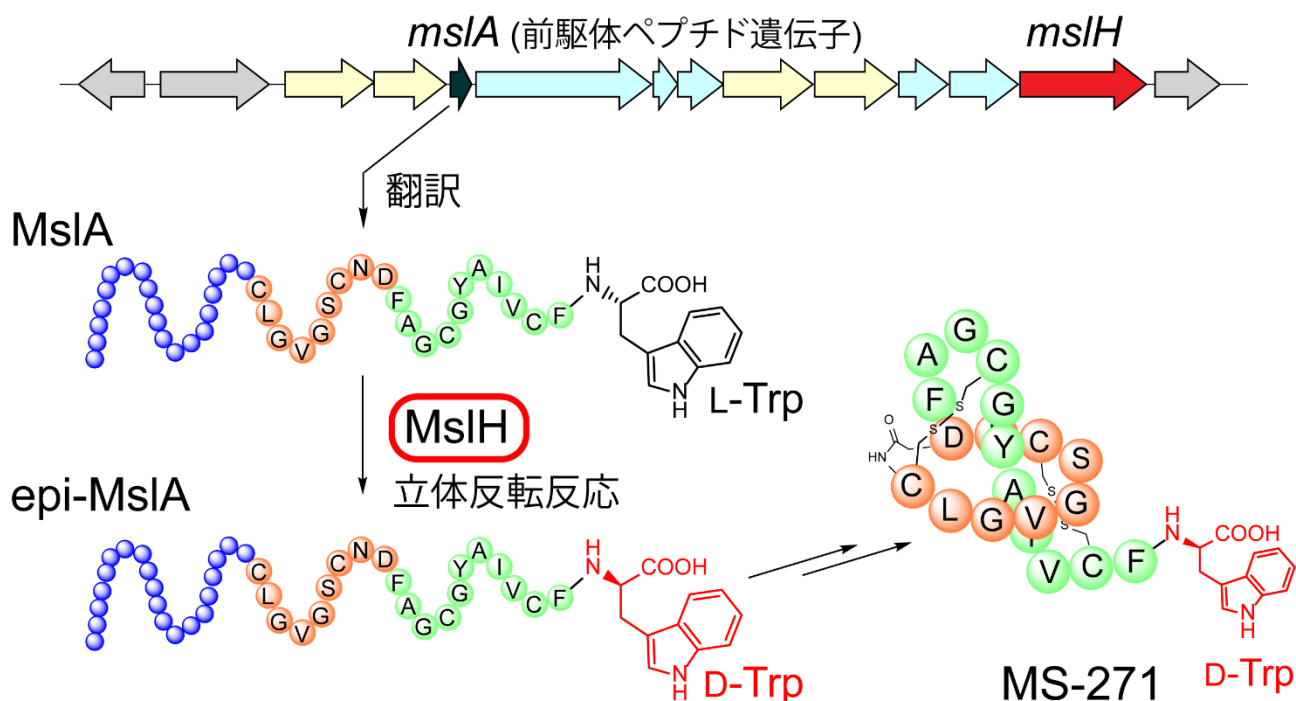


図 1. MS-271 生合成における MslH のペプチド立体反転反応。新規酵素 MslH は、リボソームによる翻訳で作られたペプチド (MslA) のカルボキシル末端に存在する L 型トリプトファン (L-Trp) を D 型へと立体反転し、epi-MslA を生成する。ペプチド中の各アミノ酸残基 (トリプトファン以外) を丸の中の一文字表記で示してある。

## 【用語解説】

- \*1 生合成 … 生物の中で化合物をつくること。
- \*2 ペプチド化合物 … アミノ酸が数個から数十個、ペプチド結合した化合物のこと。
- \*3 鏡像異性体 … 互いに鏡に映すと同一になる 2 つの化合物のこと。アミノ酸の場合一方を L 型、他方を D 型と呼ぶ。
- \*4 ストレプトミセス属放線菌 … 微生物の一群。ストレプトマイシンやイベルメクチンなど有用生理活性物質を作るものが多い。