

植物分子の機能と制御
2020 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

森 貴裕

東京大学 大学院薬学系研究科
助教

植物生合成酵素の機能改変と物質生産系の確立

§ 1. 研究成果の概要

本研究では、植物二次代謝産物生合成の「解析、改変、利用」を目的とし、生合成鍵酵素や酵素複合体の立体構造解析と、構造を基盤とした酵素の人為的制御、高効率有用物質生産系の確立を試みている。

本年度は、生合成酵素利用した非天然型植物分子の生産として、reticuline の芳香環上の水酸基を置換した基質アナログをデザイン、合成し、CYP450 との酵素反応を行った。酵素反応の結果、水酸基をアミノ基へと置換した化合物から 2 種類の新規生成物を確認した。生成物の一つは corytuberine 型の環化反応が進行した化合物と推察される。現在、生成物の単離、構造決定を行っている。

また、複合体酵素の構造解析として、トリテルペノイド生合成に関与するプレニル基転移酵素とテルペン環化酵素のキメラ型酵素の機能解析、構造解析を行い、トリテルペノイドを生産する酵素の反応機構、反応中における動きを明らかとした。これらの解析から、酵素反応中、それぞれの活性部位の入口が向かい合って位置することで、プレニル基転移酵素ドメインにより生成したヘキサプレニルニリン酸がそのままテルペン環化酵素ドメインの活性部位へ受け渡される、チャンネリング効果の構造基盤を解明した。

さらに、コンビナトリアル生合成の効率化技術の確立を目的に、生合成経路をタンパク質で形成されたシェル内に内包させ、代謝反応効率を向上させる系の構築を行なった。シェル内へ目的酵素を取り込むための認識ペプチドのランダム変異ライブラリーを作成し、スクリーニングによりシェル内に取り込まれる効率が向上した変異ペプチドタグを複数取得した。次に、クルクミンのコンビナトリアル生合成系をモデル経路として、取得したタグを用いた物質生産系の効率化を試みた。その結果、タグを付加することで生産量が約 3 倍にまで上昇する条件を見出した。現在、さらなるシェルを利用したコンビナトリアル生合成系の最適化を検討しているところである。

【代表的な原著論文情報】

#co-first author、*co-corresponding author

- 1) Tao, H.;# Lauterbach, L.;# Bian, G.;# Chen, R.;# Hou, A.;# **Mori, T.**;[#] Cheng, S.; Hu, B.; Lu, L.; Mu, X.; Li, M.; Adachi, N.; Kawasaki, M.; Moriya, T.; Senda, T.; Wang, X.; Deng, Z.; Abe, I.; Dickschat, J. S.; Liu, T., Discovery of non-squalene triterpenes., *Nature*, in press (2022).
- 2) Tao, H.;# **Mori, T.**;^{#*} Chen, H.; Lyu, S.; Nonoyama, A.; Lee, S.; Abe, I.,* Molecular insights into the unusually promiscuous and catalytically versatile Fe(II)/ α -ketoglutarate-dependent oxygenase SptF., *Nature Commun.* 13, 95 (2022).
- 3) **Mori, T.**;[#] Kumano, T.; He, H.; Watanabe, S.; Senda, M.; Moriya, T.; Adachi, N.; Hori, S.; Terashita, Y.; Kawasaki, M.; Hashimoto, Y.; Awakawa, T.; Senda, T.; Abe, I.; Kobayashi, M., C-Glycoside metabolism in the gut and in nature: Identification, characterization, structural analyses and distribution of C-C bond-cleaving enzymes., *Nature Commun.* 12, 6294 (2021).
- 4) **Mori, T.**;^{#*} Zhai, R.; Ushimaru, R.; Matsuda, Y.; Abe, I.,* Molecular insights into the endoperoxide formation by Fe(II)/ α -KG-dependent oxygenase NvfI., *Nature Commun.* 12, 4417 (2021).
- 5) Yang, J.;# **Mori, T.**;^{#*} Wei, X.; Matsuda, Y.;* Abe, I.,* Structural basis for isomerization

reactions in fungal tetrahydroxanthone biosynthesis and diversification., *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 19458–19465 (2021).