

## Moco酵素よ， どうしてそんなに気難しい？

渡邊 寛子

モリブデン (Mo) は，ほとんどの生物にとって必須な微量元素であり，生体内において酸化還元反応を触媒する，さまざまな酵素の活性中心に座る主役級のパーツとして働いている。そしてこれら Mo 含有酵素 (Mo 酵素) としては，キサンチン酸化還元酵素 (動物，微生物，植物) や硝酸還元酵素 (植物，一部の微生物) などがあり，炭素，窒素，硫黄代謝に関与し，生物の生命維持および環境における物質循環に重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。その普遍性や反応の多様性から，分子進化や酵素機能の応用の観点においても興味深い研究対象であるのだが，いざ Mo 酵素を取り扱うとなるとその気難しさに気づくだろう。Mo 酵素は酸素 (O<sub>2</sub>) に対する態度が特徴的で，O<sub>2</sub> を基質にせず，O<sub>2</sub> 存在下で不活性化，あるいは失活するものが多い。キサンチンオキシダーゼのように，O<sub>2</sub> を基質とするものもあるが，むしろ例外的と言える。そのような O<sub>2</sub> に弱い酵素は，相手にしようにも O<sub>2</sub> 呼吸をしながら実験する我々を嘲笑うかのように，すぐに活性を失い，酵素精製や酵素機能の解析を困難にする。さらに厄介な事実として，Mo 酵素は活性型酵素の異種発現が難しいことがある。酵素を研究するにあたっては，どうしても異種発現を成功させたいものだが，Mo 酵素は何がそんなに気に入らないのか，活性がなかなか出ない。ここでは，Mo 酵素の気難しさを解く鍵を握っている (かもしれない) Mo を中心とした触媒部位の構造について整理したい。

これまでに報告のあるほとんどの Mo 酵素では，Mo はモリブドプテリン (molybdopterin) と呼ばれるユニークなプテリンのジチオレン基に配位結合で保持された状態で酵素に組み込まれ，Mo 含有補因子 (Mo コファク

ター; Moco) として活性を発揮する<sup>1,2)</sup> (図1)。ここで，Moco と一口に言っても，その構造は一つには定まらない。50 以上のプテリン含有 Mo 酵素は，活性中心の Mo 原子の配位子の状態に基づき 3 種のファミリーに分類される (図1) が，同一ファミリーであっても構造にはバリエーションがある。Mo 原子には O 原子あるいは S 原子が配位するが，配位子はモリブドプテリンのジチオレンの他に酵素由来システイン残基のチオール基やセリン残基のヒドロキシ基を含む場合もある。また，モリブドプテリンにヌクレオチドが付加される場合もある。このような Moco の分子種の多様性は Moco 酵素の基質認識や反応の特異性の多様さに関連することが予想されるが，明確な規則性は見いだされていない。

これだけ複雑な構造を有する Moco であるが，*Escherichia coli* や *Shewanella oneidensis*，*Rhodobacter capsulatus* について，その生合成経路およびその調節機構は解明されつつあり，これらバクテリア間における機構はよく保存されている<sup>2)</sup>。モリブデン酸イオン (MoO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) や鉄硫黄クラスタータンパク質を Moco 合成遺伝子転写調節因子とし<sup>2)</sup>，活性中心への Moco の挿入にはシャペロンが一役買う<sup>1)</sup> など，活性型酵素ができあがるまでの工程は長く複雑である。このことが，Moco 酵素の異種発現を難しくする一因であり，Moco 酵素の気難しさでもあると考えるのは妥当ではないだろうか。

Moco 酵素には CO<sub>2</sub> 固定化触媒としての活用が期待される *Methylobacterium extorquens* 由来ギ酸デヒドロゲナーゼのような有用酵素が多くある。これらの異種宿主を利用した発現解析系や高発現系の構築が試みられてきているが，成功例は多くない。また近年，芳香族性水酸基の脱水酸化反応を触媒する嫌気性細菌由来新規 Moco 含有酵素の報告が増えつつあり<sup>3,4)</sup>，今後，腸内細菌のような嫌気性細菌由来の多様な新規 Moco 含有酵素が見いだされるだろう。それによる機能と配列や構造が紐づけられた酵素情報の充実に加えて，Moco 酵素の気難しさの要因の解明，そして簡便な異種発現戦略の構築が実現すれば，この多様で興味深い Moco 含有酵素の機能解析や高機能化開発を推進していくことであろう。

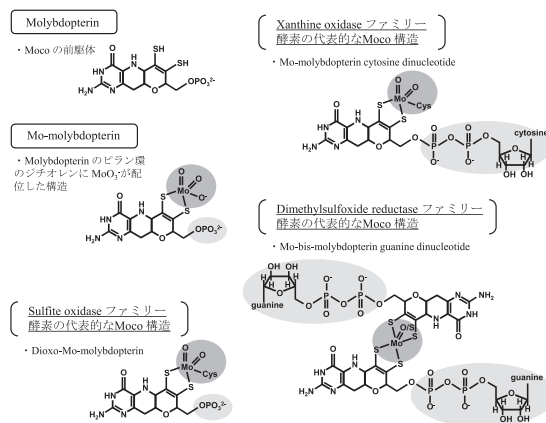


図1. モリブドプテリンおよびMocoの構造

- 1) Schwarz, G. *et al.*: *Nature*, **460**, 839 (2009).
- 2) Zupok, A. *et al.*: *Metallomics*, **11**, 1602 (2019).
- 3) Breeze, K. and Fuchs, G.: *Eur. J. Biochem.*, **251**, 916 (1998).
- 4) Rekdal, V. M. *et al.*: *eLife*, **9**, e50845 (2020).