



細菌における D-アミノ酸代謝経路の解明と多機能型アミノ酸代謝酵素の発見

北里大学薬学部 宮本 哲也

はじめに

近年、細菌における D-アミノ酸はペプチドグリカンの構成成分としてだけでなく、バイオフィーム形成や遺伝子発現の制御など多種多様な生理作用を有する、生理的機能分子であるとの認識が広がっている。細菌は多様な D-アミノ酸を合成するが、これら D-アミノ酸の代謝経路に関する知見は乏しい。そこで著者は、各種細菌における D-アミノ酸代謝経路を明らかにすることを旨とし、研究を行ってきた。以下に、代表的な研究成果について紹介する。

1. 細菌における多機能型アミノ酸代謝酵素の発見

著者らは、大腸菌がペプチドグリカンの構成成分である D-アラニン (D-Ala) や D-グルタミン酸 (D-Glu) 以外の D-アミノ酸を合成していることを明らかにし、その生合成経路として、幅広い基質特異性を有するアミノ酸ラセマーゼ (YgeA) に加え<sup>1)</sup>、シスタチオニン β-リアーゼ (CBL) がアミノ酸ラセマーゼ活性を有することを見出した<sup>2)</sup>。CBL は、細菌の L-メチオニン (L-Met) 合成経路において L-シスタチオニンを L-ホモシステイン、ピルビン酸およびアンモニアへと分解する反応を触媒する酵素である。また、L-システイン (L-Cys) をピルビン酸、硫化水素およびアンモニアへと分解する活性も有する。著者らは、大腸菌が有する 2 つの CBL (MetC・MalY) が Ala を含めた 10 種類以上のアミノ酸に対してラセマーゼ活性を有することを明らかにした。

さらに、CBL がセリン (Ser) をピルビン酸とアンモニアに分解する活性 (デヒドラターゼ活性) を有していることを発見した<sup>2)</sup>。MetC は Ser の D 体および L 体の両方を基質とし、その一方で MalY は L-Ser に対してのみ微弱なデヒドラターゼ活性を有していた。興味深いことに、MetC の Ala ラセマーゼ活性、Ser デヒドラターゼ活性およびリアーゼ活性における触媒効率 ( $k_{cat}/K_m$ ) は、ほぼ同程度であった。したがって、CBL は異なる 3 種類の活性を有する多機能型アミノ酸代謝酵素であり、L-Met の生合成だけでなく、種々の D-アミノ酸の生合成お

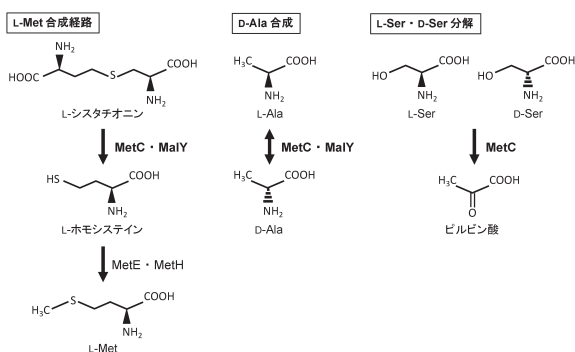


図1. CBL が触媒する 3 種類の反応

よび Ser 代謝に関与している可能性を明らかにした (図1)。

2. *Thermotoga maritima* における D-アミノ酸の代謝経路に関する研究

超好熱菌 *Thermotoga maritima* は、55℃ から 90℃ の高温環境下で生育するグラム陰性の嫌気性細菌である。この細菌のペプチドグリカンには、一般的な D-Ala と D-Glu 以外に D-リジン (D-Lys) を含むという特徴がある。ペプチドグリカン中に D-Lys を有する細菌の報告例は極めて少ない。著者らは、*T. maritima* がユニークな D-アミノ酸代謝酵素を有していることを見出した (図2)。

2.1. D-リジン合成に関与する酵素

著者らは、D-Lys 生合成を担う酵素として新規の Lys ラセマーゼを同定した<sup>3)</sup>。本酵素は Lys およびオルニチンに対して非常に強いラセマーゼ活性を有しており、さらに Ala を含む 8 種類のアミノ酸に対してもラセマーゼ活性を示した。これに加えて、微弱ではあるがジアミノピメリン酸 (Dpm) エピメラーゼ活性を有していることを明らかにした。また、L-Lys の前駆体となる meso-Dpm を合成する Dpm エピメラーゼを同定した<sup>3)</sup>。この酵素は非常に強いエピメラーゼ活性を有している一方で、微弱ながら様々なアミノ酸に対してラセマーゼ活性を示すことを明らかにした。しかしながら、ラセマーゼ活性の触媒効率 ( $k_{cat}/K_m$ ) は非常に低かったため、細胞内では Dpm エピメラーゼとして機能していると考えられた。以上より、*T. maritima* において D-Lys は、細菌における一般的な L-Lys 合成経路を経て、Lys ラセマーゼによって L-Lys から合成されることを明らかにした (図3)。

2.2. スレオニンデヒドラターゼ

スレオニン (Thr) デヒドラターゼは、L-イソロイシン (L-Ile) の合成経路において最初の反応を触媒する酵素である。*T. maritima* の Thr デヒドラターゼは、Ser ラセマーゼと比較的高い相同性を有しているが、Ser を含めた様々なアミノ酸に対

酵素	活性	触媒する主な反応
Lys ラセマーゼ	ラセマーゼ	L-Lys ⇌ D-Lys
	エピメラーゼ	meso-Dpm ⇌ LL-Dpm
Dpm エピメラーゼ	エピメラーゼ	meso-Dpm ⇌ LL-Dpm
	ラセマーゼ	L-Lys ⇌ D-Lys
Thr デヒドラターゼ	デヒドラターゼ	L-Thr → 2-オキシ酪酸 + NH <sub>3</sub>
アセチルオルニチン アミノトランスフェラーゼ	アミノトランスフェラーゼ	Ac-L-Om + 2-オキシグルタル酸 ⇌ L-Glu + N-アセチルグルタミン酸セミアデヒド
	ラセマーゼ	L-Asn ⇌ D-Asn
D-アミノ酸 アミノトランスフェラーゼ	リアーゼ	L-Cys → ピルビン酸 + NH <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> S
	ラセマーゼ	D-Ala + 2-オキシグルタル酸 ⇌ D-Glu + ピルビン酸
アミノトランスフェラーゼ	ラセマーゼ	L-Asp ⇌ D-Asp

図2. *T. maritima* の各アミノ酸代謝酵素が触媒する反応

