



# アルテミシジン生合成における新規スルホンアミド合成酵素の立体構造解析

森 貴裕

東京大学大学院薬学系研究科

キーワード：天然物生合成，酸化酵素

## 1. 背景と研究目的

線菌から単離されるアルテミシジン類は、スルホンアミド基を含有する数少ない天然物であり、抗菌活性、抗腫瘍活性を示す医薬品候補化合物である<sup>1</sup>。アルテミシジン類の生合成経路は申請者の所属する研究室で明らかとされており、スルホンアミド基は、Cupin スーパーファミリーに属する酵素の SbzM によりシステインから合成される<sup>2,3</sup>。SbzM は一次代謝経路における硫黄代謝に関わる cysteine dioxygenase (CDO) と相同性を示すにもかかわらず、SbzM は CDO で利用される鉄イオンではなく、ニッケルイオンを活性中心として利用し酵素反応を触媒することが判明している。SbzM の機能解析として、システインから Ni および酸素依存的に反応が進行することは確認しているが、その立体構造及び詳細な反応機構は明らかとなっていない。そこで本研究では、アルテミシジンの特徴的なスルホンアミド構造の合成に関わる酵素群 SbzM に着目し、開始基質やそのアナログ体、誘導体化合物を用いた複合体結晶を含む X 線結晶構造解析を行うことで立体構造情報を取得し、変異実験を行うことで基質認識、触媒反応に重要な残基を同定する。そして、得られた構造情報、変異体情報を基に酵素の詳細な反応メカニズムを提唱する。

## 2. 実験内容

研究室において作成した SbzM やその類縁酵素の結晶を BL2S1 において測定を行った。スナップショットは 0° 及び 90° で 5 sec 照射を行い、分解能を確認し、4 Å 程度の分解能が出た結晶一つについて本測定を行った。照射時間 5 秒、200°、1° 振りで測定を行った。

## 3. 結果および考察

スナップショットにおいて分解能が約 4 Å 程度の結晶を本測定した結果、4.12 Å の分解能でデータセットを取得した。空間群は P2<sub>1</sub>、a, b, c = 75.6, 76.1, 105.1, β = 103.2 であった。構造解析に足る分解能ではなかったため、結晶化条件の最適化、測定条件の最適化が必要であると考えられる。

## 4. 参考文献

1. Awakawa, T., *et al.*, *J Ind Microbiol Biotechnol*, **48**, (2021).
2. Hu, Z., *et al.*, *Nat Commun*, **10**, 184 (2019).
3. Barra, L., *et al.*, *Nature*, **600**, 754 (2021).