

ユニークな NRPS 類似酵素の機能解析 -コリン代謝のミッシングリンクの発見-

本山高幸

非リボソームペプチド合成酵素 (NRPS) は二次代謝産物の生合成において重要である。NRPS 類似酵素のなかにカルボン酸をアルデヒドに還元する酵素 CARs がある。通常の NRPS は三種のドメイン (A、T (PCP)、C) を使ってペプチド結合を形成するが、CARs は C ドメインなし (A、T、R) で還元反応を行う。CARs は A-T-R のドメイン構造であり、一次代謝と二次代謝の両方に関与する。著者らは菌類のゲノム中に A-T-R₁-R₂ のユニークなドメイン構造を示すタンパク質が広く存在することを見出した。このタンパク質 (ATTR) の基質は不明だったが、タンパク質の構造をもとに基質を明らかにすることに成功した。基質は glycine betaine であり、ATTR はコリン代謝のミッシングリンクである glycine betaine からコリンへの還元反応を触媒する酵素であることが明らかになった。

紹介論文

Structure-guided function discovery of an NRPS-like glycine betaine reductase for choline biosynthesis in fungi

Yang Hai¹, Arthur M. Huang², and Yi Tang^{1,2*}

¹Department of Chemical and Biomolecular Engineering, University of California

²Department of Chemistry and Biochemistry, University of California

PNAS, **116**, 10348-10353 (2019)

要旨

Nonribosomal peptide synthetases (NRPSs) and NRPS-like enzymes have diverse functions in primary and secondary metabolisms. By using a structure-guided approach, we uncovered the function of a NRPS-like enzyme with unusual domain architecture, catalyzing two sequential two-electron reductions of glycine betaine to choline. Structural analysis based on the homology model suggests cation- π interactions as the major substrate specificity determinant, which was verified using substrate analogs and inhibitors. Bioinformatic analysis indicates this NRPS-like glycine betaine reductase is highly conserved and widespread in kingdom fungi. Genetic knockout experiments confirmed its role in choline biosynthesis and maintaining glycine betaine homeostasis in fungi. Our findings demonstrate that the oxidative choline-glycine betaine degradation pathway can operate in a fully reversible fashion and provide insight in understanding fungal choline metabolism. The use of an NRPS-like enzyme for reductive choline formation is energetically efficient compared with known pathways. Our discovery also underscores the capabilities of the structure-guided approach in assigning functions of uncharacterized multidomain proteins, which can potentially aid functional discovery of new enzymes by genome mining.