



フラビン補酵素の新機能？

邊見 久

フラビン補酵素 (図1) といえ、フラビンモノクレオチド (FMN) およびフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) として酸化還元酵素に結合し、基質間の電子の授受に介在するというのが一般的な認識である。ビタミンB₂ (リボフラビン) の補酵素型であるこれらの黄色い化合物は、きわめて多彩な反応に関与する「多芸多才な補酵素」として知られてきた。その要因は、酸化還元触媒として1電子転移と2電子転移の双方を仲介できるフラビンの化学構造にある。さらにフラビンはしばしば基質とアダクト中間体を形成する。たとえばフラビン依存性モノオキシゲナーゼにおけるフラビンのC4a位と分子状酸素の間の共有結合形成は、同種の酵素反応における特徴的なステップである。したがって多くの場合、フラビンの関わる酵素反応はラジカルやイオン、アダクトなど種々の中間体を経る複数の経路で説明可能であり、古くから研究がなされている酵素であっても反応機構が確定されていないことが多い。一方でフラビンが活性型酵素の構造上必要であるが、反応にはまったく関与しないケースも知られている。このように、フラビンが関わる酵素反応は「何でもあり」の様相を呈していたわけであるが、さらに近年、フラビン補酵素の「多芸多才さ」を補強するような報告が立て続けになされた。それらはいずれも全体として非酸化還元的な反応を触媒するフラビン酵素について得られた研究結果であるが、フラビンが持つ異なる2つの新機能の発見であり、ぜひ本欄で紹介したい。

第1の発見は、UDP-ガラクトピラノースムターゼについて行われたものである。同酵素はUDP-ガラクトースのピラノース型とフラノース型の間の異性化を触媒する酵素であり、FADを結合するフラビン酵素である。同酵素はさらにNAD(P)Hなどの還元剤を要求し、実際には

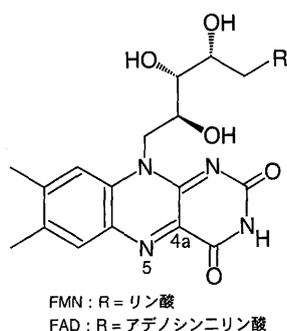


図1. フラビン補酵素の化学構造

還元型FADが反応に必要とされる。当初は1電子転移を伴う反応機構にフラビンが関わりと予想されていたのだが、Soltero-Higginらは反応中間体を還元することで単離し、その構造決定により同酵素におけるフラビンの想定外の役割を明らかにしたり、その反応中間体は還元型FADがN5位において基質と共有結合を形成したアダクトであり、すなわち還元型FADのN5位が求核触媒として機能することを意味している。この種のフラビンの機能は他に報告例がなく、きわめてユニークなものと言える。

第2の発見は、FMNを結合するフラビン酵素、タイプ2イソペンテニルニリン酸イソメラーゼにおいて行われた。同酵素もNAD(P)Hなどの還元剤を要求し、つまり還元型FMNを反応に必要とする。同酵素は非フラビン酵素であるタイプ1のアイソザイムと同様に、プロトン転移機構によってイソペンテニルニリン酸とジメチルアリルニリン酸の間の異性化を触媒することが明らかにされていたが、その反応機構にどのようにフラビンが関わるのかは不明であった。Unnoらは同酵素の基質複合体の構造を初めて解明し、さらに変異解析を行うことで、同酵素において還元型FMNが一般酸塩基触媒として機能していることを明らかにした²⁾。フラビンが酸化還元反応に付随したプロトンの授受に関わることは知られていたが、純粋な酸塩基触媒としての役割が明らかにされたのはこれが初めてである。同様なフラビンの機能は、過去にコリスミ酸合成酵素に対して提案されたことがあり³⁾、また、最近見いだされたフラビン酵素、2-ハロアクリル酸ヒドラターゼでも示唆されている⁴⁾。

この数年で、酸化還元触媒として知られるフラビン補酵素の別の顔、すなわち求核触媒と一般酸塩基触媒としての機能が明らかにされた。しかし、これらを「新」機能というのはおかしな話かもしれない。我々が知らなかっただけで、生物は昔からそのような役割でフラビンを使っていたはずだからである。ただ、それらが驚くべき新発見であったのは間違いなく、他にもまだ我々が知らない「新たな」機能が存在することを期待させるものである。

- 1) Soltero-Higgin, M. *et al.*: *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **11**, 539 (2004).
- 2) Unno, H. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **284**, 9160 (2009).
- 3) Maclean, J. and Ali, S.: *Structure*, **11**, 1499 (2003).
- 4) 栗原, 江崎: 日本生物工学会大会講演要旨集, p.241 (2009).