94 プレニル基転移酵素のペプチド工学への応用

静岡県立大学 食品栄養科学部　藤浪　大輔

【背景】プレニル化は翻訳後修飾の一種であり、タンパク質の膜局在に関与する。プレニル転移酵素は、プレニル二リン酸からプレニル基をタンパク質中のアミノ酸残基の側鎖へ転移する反応を触媒する。進化的起源の異なる複数のプレニル転移酵素群が報告されており、ISR_PT はイソプレノイド合成酵素（InterPro: IPR008949）に由来する ISR_PT はさまざまな長さのプレニル二リン酸を基質として受容できる。

近年、感染症の拡大や耐性菌の出現が社会問題となっており、新規抗生物質の開発や、既存抗生物質の化学修飾による高活性化が求められている。

【目的】本研究では、ISR_PT を用いた酵素的プレニル化修飾により、既存の抗菌ペプチドの活性向上を目指す。

【方法】ISR_PT として、ペプチド C 末端のトリプトファン側鎖 Cγ炭素をプレニル化する PalQ を選定した。C 末端にトリプトファンを有する抗菌ペプチド 9 種をデータベースから選抜し、プレニル二リン酸基質として DMAPP、GPP、FPP を使用した。試験管内で酵素反応を行い、抗菌ペプチドのプレニル化を実施した。高効率でプレニル化が確認されたペプチドについて、抗菌活性および細菌膜との相互作用を評価した。

【結果】評価した 3 種の抗菌ペプチドにおいて、プレニル化により抗菌活性の上昇が認められ、最大で 18 倍に達した。最も効果的だったのは炭素数 10 のゲラニル基であり、同じ炭素数のアシル基修飾と比較しても、顕著な活性向上が見られた。これには、ゲラニル基にある分岐構造と二重結合による排除体積効果が寄与している可能性がある。

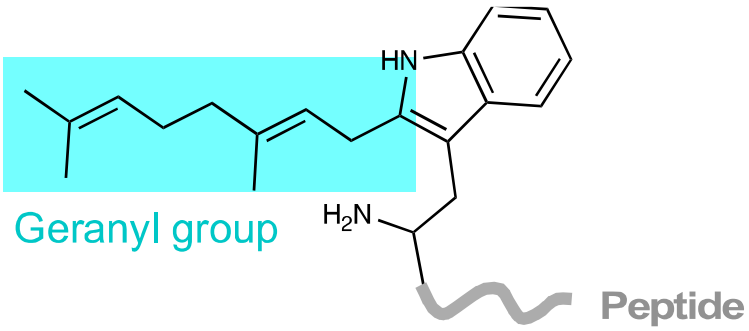
また、細菌膜を模倣した界面活性剤 DPC の添加により、ゲラニル化ペプチドの NMR 化学シフトが変化し、ゲラニル基が膜脂質への結合に関与することが示唆された。分子動力学計算の結果、ゲラニル基は細菌膜内へ深く挿入されていた。

【考察】実験の過程で、PalQ は N 末端トリプトファンの Cγ2 炭素をプレニル化することも明らかとなった。この知見をもとに、PalQ の立体構造に基づいた位置選択性のメカニズム解明が今後の課題となる。また、ペプチドの細菌膜における挙動を実験的に解明することも、今後の重要な研究課題である。

【発表】

1）　2024 年 6 月　第 24 回日本蛋白質科学会年会、ポスター発表

2）　2025 年 11 月　第 47 回日本分子生物学会年会、ポスター発表



N 末端トリプトファン側鎖のプレニル化