

新しい脂肪酸-ポリケチドハイブリット遺伝子の機能解明

高橋俊二

Differentiation-inducing factors (DIFs)は *Dictyostelium discoideum* (キイロタマホコリカビ)の生産するポリケチド分化誘導物質として知られていたが、長い間その生成機構は不明であった。近年、DIF アナログはヒト細胞の増殖抑制や分化を誘導することから、遺伝子群の解明とその生合成に焦点があてられ、ゲノム情報を利用した生合成遺伝子の検索が行われた。その結果、Fatty acid synthase (FAS)- Polyketide synthase (PKS)ハイブリット遺伝子として、後生動物からはこれまで知られていなかった二つの Type III PKS が発見され、生化学的解析、遺伝子破壊、結晶化により反応メカニズムが解析された。今回報告された遺伝子の一つだけで脂肪酸-ポリケチド融合化合物の骨格を作ることが出来ることから、Type III PKS への変異導入とさまざまな FAS-PKS 遺伝子の融合により、あらたな脂肪酸-ポリケチド化合物の創製が可能である。今後、新規化合物創製にむけて参考にするべき論文と考え紹介する。

紹介論文

Austin MB, *et al.* & Noel JP. Biosynthesis of *Dictyostelium discoideum* differentiation-inducing factor by a hybrid type I fatty acid-type III polyketide synthase. (Howard Hughes Medical Institute Jack H Skirball center for Chemical Biology, The Salk Institute for Biological Study) *Nat. Chem. Biol.* 2(9):494-502 (2006).

要旨

Dictyostelium discoideum の生産する分化誘導因子(DIF)は、アメーバ状態からの子実体形成を調節する因子として知られている。これまでその生合成は知られていなかったが、*in vivo* 及び *in vitro* の実験により、約 3000 アミノ酸からなるタンパク質 (Steely) が DIF の acylphloroglucinol 骨格の生合成に関与することを見出した。Steely は後生動物の Type I FAS に相同性のある 6 つの触媒領域を持つが、C 末端には脂肪酸生成物を切り離す thioesterase が存在せず、代わりに Type III PKS が存在していた。この新規なドメイン構成は、N末端のアシル化産物をC末端の type III PKS に直接受け渡すのに適している。Steely のC末端領域の結晶構造解析の結果、ホモダイマーの type III PKS の構造が保存されていた。この発見は脂肪酸とポリケチドの融合化合物を創製につながる。

参考論文

Structure of chalcone synthase and the molecular basis of plant polyketide biosynthesis. Ferrer JL, Jez JM, Bowman ME, Dixon RA, Noel JP. (Structural Biology Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies) *Nat Struct Biol.* 6(8):775-84 (1999).

Architecture of mammalian fatty synthase at 4.5 Å resolution. Maier, T., Jenni, S. & Ban, N. (Department of Biology, Swiss Federal Institute of Technology) *Science* 311, 1258–1262 (2006).