

カビのポリケチド合成酵素：バラバラにして調べる

加藤直樹

糸状菌はペニシリンやスタチンといった有益な医薬品を量産できる天然の優れた化学工場と言える。その一方でアフラトキシンのような有害物質の生産菌でもある。これら多様な化合物の多くはポリケチド化合物であり、限られた種類のアシル CoA を基質にポリケチド合成酵素 (PKS) により合成される。PKS はその構造から 3 種類に大別することが出来、カビの PKS は type I、type III、それから NRPS とのハイブリッドが知られている。“組み立てライン”に例えられるモジュラー型の type I PKS は、伸長単位の数に対応したモジュール数から構成される巨大タンパク質であるのに対し、カビの type I PKS は限られた数のドメインから構成され、それらを繰り返し利用する繰り返し型 (iterative) PKS と呼ばれる。他の PKS ファミリーに比べ研究の遅れているこの繰り返し型 PKS に関して、今回は芳香族ポリケチド化合物の環化に関わる新たな触媒ドメインが発見されたので報告する。その機能の同定には、高分解能マスマスペクトロメトリーによる、酵素と結合した反応中間体の解析が大きな役目を果たしている。このアプローチはチオエステル結合を介して酵素に結合した中間体に対して伸長反応が進行する PKS や NRPS の機能の理解にさらなる飛躍をもたらすだろう。

紹介論文

Deconstruction of iterative multidomain polyketide synthase function

Crawford, J. M.¹, Thomas, P. M.², Scheerer, J. R.¹, Vagstad, A. L.¹, Kelleher N. L.², & Townsend, C. A.¹. (¹Johns Hopkins University, MD, ²University of Illinois, IL)

Science, 320, 243-246 (2008)

要旨

PksA は環境発癌性物質であるアフラトキシシン B1 生合成の初発の段階を担うポリケチド合成酵素である。本酵素を含む、複数のドメインから構成される繰り返し型ポリケチド合成酵素 (IPKS) は、近年飛躍的に理解の進んでいる多くの生合成酵素の中にあって、その詳細が明らかになっていない酵素群の一つである。本酵素をドメインごとに切り分け、特定の組み合わせで再構築することにより、酵素に結合しているポリケチド鎖の伸長が進んだオクタケチド中間体を蓄積させ、それを詳細に解析することにより、PksA の個々の触媒ドメインが担っている反応を同定することができた。Product template (PT) ドメインはケトシンターゼ、およびチオエステラーゼドメインと一緒に、正確に 7 つのマロニル CoA に由来する伸長単位を開始単位であるヘキサノイル基に連結させ、特異的な環化反応カスケードを仲介する。PT ドメインは非還元型 IPKS に共通して存在するドメインであり、この触媒機構の特性は IPKS による芳香族ポリケチド化合物生産に普遍的なものであろう。