

## 基質特異性が寛容な放線菌由来プレニルトランスフェラーゼの機能解析

熊野匠人

プレニル化化合物は主に植物やカビから単離されており、抗菌、抗酸化、抗腫瘍、抗ガン活性など医薬品のシーズとして期待される化合物である。しかし、天然には微量にしか存在せず、有機合成も煩雑である。一方で一部の放線菌はポリケタイドとテルペノイドが融合したユニークな構造の化合物を生産することが知られている。フラキノシンは、*Streptomyces* sp. KO-3988 株が生産する抗腫瘍活性を有する融合化合物である。これまでに数種の融合化合物の生合成遺伝子クラスターが明らかにされている。しかしながら、いずれの化合物についても、ポリケタイド骨格にテルペノイド部を縮合するプレニルトランスフェラーゼが同定されてはいるものの、その生理的なポリケタイド基質と反応産物は明らかにされていなかった。本発表ではフラキノシン生合成酵素 Fur7 の生理的基質や放線菌由来プレニルトランスフェラーゼを利用したプレニル化化合物の合成について発表する。

### 紹介論文

Chemoenzymatic syntheses of prenylated aromatic small molecules using *Streptomyces* prenyltransferases with relaxed substrate specificities, Kumano, T.<sup>1</sup>; Richard, S. B.<sup>2</sup>; Noel, J. P.<sup>2</sup>; Nishiyama, M.<sup>1</sup>; Kuzuyama, T.<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Biotechnology Research Center, The University of Tokyo, <sup>2</sup> The Salk Institute for Biological Studies, California, USA), *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 8117-8126 (2008)

### 要旨

プレニルトランスフェラーゼ Fur7 破壊株の培養液中から、Fur7 によってゲラニル基が付加される生理的基質を精製した。このゲラニル化産物は、フラキノシンに変換されたことから生合成中間体と考えられる。さらに Fur7、ナフトテルペン生産菌 *Streptomyces* sp. CL190 株由来の NphB、*S. coelicolor* A3(2)由来の NphB ホモログ SCO7190 を用いて dihydroxy naphthalene (DHN)、フラボノイド、植物ポリケタイドを基質にプレニル化を試みた。NphB では DHN、フラボノイド、植物ポリケタイドの水酸基のオルト位またはパラ位をプレニル化することができ、水酸基のプレニル化も見られた。Fur7 はフラボノイドに対しては活性を示さなかったが植物ポリケタイドをプレニル化することができた。SCO7190 は DMAPP を基質とし DHN やフラボノイド、植物ポリケタイドに対して活性を示した。

### 参考論文

Structural basis for the promiscuous biosynthetic prenylation of aromatic natural products, Kuzuyama, T.<sup>1</sup>; Noel, J. P.<sup>2</sup>; Richard, S. B.<sup>2</sup>, (<sup>1</sup> Biotechnology Research Center, The University of Tokyo, <sup>2</sup> The Salk Institute for Biological Studies, California, USA), *Nature.*, **435**, 983-987 (2005)