

## ポリケチド合成酵素内の新規機能ドメインによる C-S 結合開裂反応

天貝 啓太

二次代謝産物の生合成経路には、一次代謝生合成経路には見られない特徴的な化学反応・触媒機構が存在し、これらが二次代謝産物の構造多様性、生理活性を生み出す源泉になっている。またこれらを人類がものづくりのツールとして自在に扱うためには、多様な酵素反応機構の詳細を完全に理解していく必要がある。

本論文では、抗腫瘍活性を有するレイナマイシン(leinamycin)の特異構造 1,3-ジオキソ-1,2-ジチオラン骨格形成における硫黄原子の取り込みが、ポリケチド合成酵素(PKS)内に存在する新規機能ドメインによって行われることを酵素反応で明らかにしており、新規の C-S 結合開裂酵素であることを立証している。この結果を元に今後新規レイナマイシン類縁化合物の取得ならびに天然有機化合物ライブラリーの拡充が期待できることから、本論文を紹介することにした。

### 紹介論文

#### **C-S Bond Cleavage by a Polyketide Synthase Domain**

Ming Ma, Jeremy R. Lohman, Tao Liu, and Ben Shen

*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, published on Aug. 3rd, 2015

### 要旨

レイナマイシンが有する特異的な 1,3-ジオキソ-1,2-ジチオラン骨格は、この化合物の抗腫瘍活性のために必須である。筆者らはすでに生産菌ゲノム DNA からレイナマイシン生合成遺伝子クラスターを決定し、各種酵素反応によるレイナマイシン生合成の部分的再構築や、各種遺伝子破壊実験によるレイナマイシン生合成機構の解明・レイナマイシン類縁体の取得に成功しているが、この特徴的な骨格に存在する C-3 位硫黄原子の導入機構については全く知見が得られていなかった。そこで再度 PKS LnmJ のモジュール 8 内に存在する機能未知ドメインの相同性検索を行った結果、これらが硫黄原子の取り込みに関わることを示唆する結果を得た。よって実際にこの機能未知ドメインを発現・精製し、予想生合成基質構造類似体との酵素反応を行った。その結果、確かにこのドメインによって、システインならびにシステイン誘導体の C-S 結合が開裂し、対応するチオール化合物とピルビン酸、アンモニアが生じることを立証することが出来た。