

コンビナトリアルポリケチド生合成

高橋俊二

微生物の持つポリケチド合成酵素 (polyketide synthase: PKS) は様々な有用化合物を作り、これらは抗生物質、抗癌剤などの医薬品として広く使用されている。これまで、これらの遺伝子の組み合わせにより天然化合物の持つ多様性を拡張する試み (combinatorial biosynthesis) がなされてきたが、PKS 遺伝子が巨大である (35 ~ 200kb) こと、他起源の PKS の利用が難しい事、利用しやすい制限酵素サイトがないことなどの理由から、真に拡張性のある遺伝子改変がなされてこなかった。今回、これらの問題点を踏まえてポリケチドの多様性を得ることに成功した論文を紹介する。

紹介論文

Combinatorial Polyketide Biosynthesis by *de novo* Design and Rearrangement of Modular Polyketide Synthase Genes. Nat Biotechnol. 23, 1171-1176 (2005). Menzella HG *et al.*

Kosan Biosciences, Inc., 3832 Bay Center Place, Hayward, California 94545, USA.

要旨

Type I ポリケチド合成酵素(PKS)は 3-6 kb の長さのモジュールを構成しており、これがポリケチド化合物中の二つの炭素骨格をコードしている。それぞれの PKS モジュールの改変または異種の遺伝子との交換により 'Unnatural' natural product の創製が試みられているが、これには多大な時間と労力を要している。本論文では、特異な制限酵素サイトを用いて、PKS 遺伝子モジュールとドメインをカセットとしてつなぎ合わせ、合成 PKS 遺伝子を再構成することを報告している。このシステムが機能するかどうかを検証するために、8つの PKS クラスタを鋳型として、25 モジュールを作製した。このうち、2つの PKS モジュールを用いて、154組の PKS 遺伝子の組み合わせを作りポリケチド化合物を大腸菌で生産させたところ、組み合わせの約半分で生合成に成功した。

参考論文

Combinatorial Biosynthesis of Reduced Polyketides. Weissman KJ, Leadlay PF. (Department of Biochemistry, University of Cambridge) Nature Rev. Microbiology 3, 925-936 (2005)

Dissecting and Exploiting Intermodular Communication in Polyketide Synthases. Gokhale RS *et al.* (Department of Chemical Engineering, Department of Chemistry, Department of Biochemistry, Stanford University) Science 284, 482-485 (1999),

Biosynthesis of complex polyketides in a Metabolically Engineered Strain of *E.coli*. Pfeifer, BA *et al.* Science (2001) 291, 1790-1792