

天然化合物生合成におけるアミド結合を作る新たな酵素の発見

加藤 直樹

自動車を始めとする工業製品は一連の組み立てラインにより大量生産される。生物は人類が存在するよりも遙か昔から同様のアプローチを採用して様々な物質生産を行ってきた。ポリケチド合成酵素 (PKS) や非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) により作られる様々な化合物群もその一例である。これらの酵素は、基質のリクルートと活性化、基質の受け渡し、結合の形成といった特定のタスクを遂行するドメインから構成されている。基質となる分子がバケツリレー式に次々にドメインに受け渡され、NRPS では C (condensation) ドメインによりアミノ酸が連結され、PKS では KS (ketosynthase) ドメインにより炭素鎖が伸長する。今回、Walsh らのグループにより C ドメインでも KS ドメインでもない新たな酵素が天然化合物生合成の“組み立てライン工程”で結合を形成する一員として働いていることが明らかにされたので報告する。

紹介論文

A transglutaminase homologue as a condensation catalyst in antibiotic assembly line

Fortin, P. D., Walsh, C. T. and Magarvey, N. A. (Harvard Medical School, MA)

Nature, **448** (16 August), 824-827 (2007)

要旨

薬剤耐性病原細菌の絶え間ない出現により、新しい作用様式を持った抗生物質の開発が強く望まれている。擬ペプチド抗生物質アンドリミド (andrimid) は細菌のアセチル CoA カルボキシラーゼを nM 濃度で阻害し、この酵素が阻害されると、原核生物の脂肪酸生合成の最初のステップが停止する。最近、アンドリミド (*adm*) 生合成遺伝子クラスターの単離と大腸菌における異宿主発現が報告された。*adm* クラスターの配列解析から、最初の 3 つのキャリアタンパク質ドメインの間に標準的な縮合ドメインが欠損している PKS-NRPS ハイブリッド遺伝子であることがわかった。今回我々は、トランスグルタミナーゼ (TGase) のホモログである AdmF が、アンドリミド生合成における最初の縮合反応 (=アミド結合形成) である *N*-アシル- β -ペプチド結合形成を触媒することを報告する。AdmF は新たに発見された生合成酵素であり、NRPS および PKS のキャリアタンパク質ドメインのチオエステル結合した基質間で独立型のアミド合成酵素として働く。AdmF 配列を用いたゲノムマイニングにより、未同定の天然化合物の生合成経路で複数の TGase 遺伝子が見いだされた。もっと多くの微生物のゲノム配列が解読されれば、このような戦略によって新しい種類の抗生物質を作り出す生合成経路が発掘される可能性がある (一部省略)。

参考論文

A Biosynthetic Gene Cluster for the Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor Andrimid

Jin, M., Fischbach, M. A. and Clardy, J. (Harvard Medical School, MA)

J Am Chem Soc, **128**, 10660-10661 (2006)