

モザイク構造の *trans*-acyltransferase ポリケチド生合成酵素を利用した  
天然物の探索と生合成経路解明

河田 章寛

ポリケチド化合物は医薬品リード化合物候補やバイオプローブとして使用できる重要な化合物群である。これまでに様々なポリケチド合成酵素 (PKS) 遺伝子クラスターが解析され、遺伝子工学的手法により新規化合物の創出が試みられてきた。今回、*trans*-AT PKS の ketosynthase(KS)ドメインの遺伝的進化的解析を行い基質特異性を体系的にまとめ、それを基に機能未知の PKS から化合物を予想し、実際に新規の化合物を取得に成功した。

近年、微生物ゲノム解析が進み二次代謝に関して微生物の潜在能力の高さが明らかになってきている。今回のアプローチはこれらを解析する上での強力なツールになるのではないかと思うので紹介する。

#### 紹介論文

Exploiting the mosaic structure of *trans*-acyltransferase polyketide synthases for natural product discovery and pathway dissection.

TuAnh Nguyen. *et.al.* (Kekule' Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, University of Bonn)  
*Nature Biotechnology* **26**, 225 - 233 (2008)

#### 要旨

*trans*-acyltransferase (AT) 活性をもつ *cis*-AT PKS と対照的に、*trans*-AT PKS は組み込まれた AT ドメインが存在せず独特の酵素的特徴を示すが、ポリケチドの組み立てに関する機能はほとんど知られていない。このため mupirocin, leinamycin, bryostatin などの生合成経路に関する研究も遅れていた。本論文では、*trans*-AT PKS が水平伝播および基質特異的な KS ドメインの組み立てを経て *cis*-AT 系とは根本的に異なる方法で進化したことを示す。今回の KS モザイクの分析で得られた知見により、*Burkholderia thailandensis* の thailandamide で示したようなゲノムマイニングによる新たな polyketide の発見、および海綿のメタゲノム DNA を用いて示したような *trans*-AT の短い PCR 産物からの化学情報の抽出が、ともに促進されると考えられる。このデータから、PKS の解析および polyketide の組み立ての操作に関する新たな方法も示唆された。

#### 参考文献

Cheng, Y.Q. *et.al.* *Proc Natl Acad. Sci. USA* **100**, 3149–3154 (2003)  
Ginolhac, A. *et.al.* *J. Mol. Evol.* **60**, 716–725 (2005)