

脂肪酸活性化メカニズムの解明

高橋俊二

脂肪酸が、様々な同化経路へと取り込まれるためには活性化が必要である。脂肪酸 acyl-CoA 生成過程において、脂肪酸-AMP 複合体の形成後、脂肪酸アシル CoA が生成する酵素 (FACL) と脂肪酸-AMP 複合体の形成後、CoA ではなくポリケチド合成酵素の acyl-carrier protein (ACP) へ転移する酵素 (FAAL) が知られている (1)。両酵素は反応中間体であるアデニル化体を生成する点で共通であるが、その後は、病原性の原因の一部となる脂質の生成、脂肪酸の輸送、タンパク質のアシル化、エネルギー生産、リン脂質の生成など多岐にわたる生体反応に関与する。今回の報告では、X 線結晶解析により反応制御に重要な領域を同定し、この知見をもとに広範囲に生合成系を遮断する阻害剤の検討が行われた。近年、病原菌に対抗する手段としてシステムバイオロジーを基礎とする研究が行われているが、本研究は、多数の脂肪酸合成系に対する阻害剤開発につながる可能性があり、今後の創薬研究の進展が期待される。

紹介論文

Mechanistic and functional insights into fatty acid activation in *Mycobacterium tuberculosis*

Pooja A. et al & Rajesh S Gokhale (National Institute of Immunology, India)

Nature Chemical Biology **5**, 166 -173 (2009)

要旨

結核菌の脂肪酸アシル AMP リガーゼ (FAAL) の発見は、脂肪酸活性化に新知見を加えた。これらのタンパク質は、脂肪酸を脂肪酸アシル CoA リガーゼ (FACL) の反応中間体であるアデニル化体を生成する。現在、結核菌がどのように機能的な多様性を進化させてきたのか、またその脂肪酸活性化メカニズムについては詳細が明らかになっていない。この論文では、FAAL のタンパク質立体構造解析情報をもとに、FAAL と FACL の変異株を相互に作成することで、ある挿入配列がアデニル化形成に関わることを解明した。結核菌における FAAL は、毒性をもつ脂質生合成ネットワークの基点であり、これらのタンパク質に対する阻害剤開発は、同時にいくつかの生合成経路を遮断することが可能な薬剤創製につながる。

参考論文

Trivedi, O.A. *et al.* Enzymic activation and transfer of fatty acids as acyl-adenylates in mycobacteria. *Nature* 428, 441-445 (2004).

Gokhale RS *et al.* Versatile polyketide enzymatic machinery for the biosynthesis of complex mycobacterial lipids. *Nat Prod Rep.* 2007 24 (2), 267-77.