

反復型 typeI ポリケチド合成酵素の機能解明

高橋俊二

バクテリアでは、機能ドメインを一度だけ利用する TypeI ポリケチド合成酵素が多く報告されているが、カビでは各機能ドメインを複数回使用して二次代謝産物を生合成する反復型 TypeI ポリケチド合成酵素が存在する。この酵素反応では、ある特定のサイクルでのみメチル基転移やエノイルレダクターゼ等が機能することが知られており、どのように機能ドメインの反応を制御しているかは長い間不明であった。その理由としては、巨大分子であるために生化学的な研究が困難であったことが挙げられるが、Yi Tang のグループは Lovastatin 合成酵素反応を試験管内で再構成し、化学合成産物との比較により反応機構を詳細に解析することに成功した。

紹介論文

Complete Reconstitution of a highly reducing Iterative Polyketide synthase

Suzanne M. Ma et al. & Yi Tang (University of California)

Science, 326, 589-592 (2009)

要旨

高度な還元を触媒する反復型ポリケチド合成酵素は巨大な多機能酵素であり、*Aspergillus terreus* ではコレステロールを低下させる薬剤として知られる Lovastatin を生産する。この論文では、Lovastatin nonaketide 合成酵素 (LovB)、Enoyl CoA reductase (LovC) を発現し、補因子 (NADPH, S-adenosylmethionine) の存在・非存在下で触媒機能を完全に再構成した。LovB は最終産物である dihydromonacolin L を正確に生合成する事が出来るが、pyrone や加水分解産物など不正確にプロセスされた反応中間産物も生産した。LovC と compactin 生合成系から得られた MlcG を用いた実験により、パートナー酵素 LovC がゲートキープ機能を有することが証明された。この研究は、反復型ポリケチド合成酵素の機能を理解するうえで重要な知見を与えた。

参考論文

. K. J. Weissman, P. F. Leadlay, *Nat. Rev. Microbiol.* 3, 925 (2005).