

Revision of mycobactin biosynthesis

植木 雅志

ペプチド系抗生物質やシデロフォアなど、生合成に NRPS が関わる生合成遺伝子群にしばしば *mbtH* 様遺伝子が見いだされているが、最近になって漸く、これが NRPS の A domain に結合し、この酵素活性に影響を与えていることが明らかとなってきた。

Mycobacterium tuberculosis が生産するシデロフォア mycobactin は、mbt 生合成遺伝子群で生合成され、その生合成経路もほぼ解明されていたように思われていた。しかし、タンパク質の異種発現系において、NRPS タンパク質が可溶性として得られないことから、生化学的な検証としては不十分なものであった。そこで、M. G. Thomas (*University of Wisconsin-Madison*)らは、これまで生化学的検証がなされていなかった、MbtB、MbtE、MbtF の A domain に関して、MbtH を共発現させることによって可溶性タンパクを取得し、酵素化学的に性質を検証し、post-NRPS/PKS 修飾だと思われていた過程が、骨格形成前に行なわれることを明らかにした。これによって、mycobactin 生合成過程が修正された。今回の JC では、この MbtH 様タンパクの役割の一つと考えられる NRPS A domain の Folding にも関わっていくことになるかもしれない、この報告を紹介する。

紹介文献

1. *J. Bacteriol.* **194**, 2809-2818 (2012)
Analyses of MbtB, MbtE, and MbtF Suggest Revisions to the Mycobactin Biosynthesis Pathway in *Mycobacterium tuberculosis*.
Matthew D. McMahon, Jason S. Rush, and Michael G. Thomas
Department of Bacteriology, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin, USA

Ref1 の要旨

Mycobacterium tuberculosis が感染宿主の中で鉄イオンを獲得するためには、mycobactin (MBT)の生産は必須である。これが機能的に必須であるために、抗結核薬に向けた生合成標的薬開発を視野に、MBT の生合成機構解明に多くの注目が集まっている。NRPS/PKS hybrid 生合成酵素による骨格形成、リジン残基のアシル化やN-水酸化、カプロラクタムのN-水酸化といった MBT 生合成過程が、すでに提唱されている。しかし、この生合成過程の検証は、NRPS/PKS 酵素の異種発現系が成功していないため、なされてこなかった。そこで、我々は MbtH を共発現させることによって、不溶性だった MbtB、MbtE、MbtF を可溶性タンパクとして発現させることができた。これら可溶性タンパクを用いて、それぞれの A domain の基質特異性の決定を行なった。その結果、MbtE と MbtF は、それぞれ N^6 -acyl- N^6 -hydroxy-L-Lys、 N^6 -hydroxy-L-Lys に対して基質特異性を示した。さらに、MbtB の A domain は、L-Ser よりもむしろ L-Thr に活性を示したことから、この MbtB は β -methyloxazoline ring を生成することが示された。しかし、そのあとの脱メチル化は未解明のままである。これらの結果から、新たに抗結核薬探索の標的を見つけるための MBT 生合成経路が改められた。