

カビの環状非リボソーム性ペプチドはCドメインによって環化される

加藤直樹

微生物のポリケチドや非リボソーム型ペプチドは、複数の機能ドメインから構成される巨大合成酵素 PKS、および NRPS によって生合成される。組み立てラインに喩えられるその生合成機構はこれまでの多くの生化学的、構造生物学的解析によってほぼ確立されたと言える。組み立てライン上で出来上がった生合成中間体は、チオエステラーゼ (TE) ドメインの作用によってラインから放出される。しかしながら、カビ由来の NRPS の多くではその末端に TE ドメインを欠いており、代わりに C (condensation) ドメインが含まれている。今回、Tang らと Walsh らのグループが、全長のまま発現、精製した NRPS (450 KDa) を用いた *in vitro* 実験により、C 末端に存在する C ドメインが線状ペプチドの環化を担っていることを明らかにしたので紹介する。

紹介論文

“Cyclization of fungal nonribosomal peptides by a terminal condensation-like domain”

Gao X¹, et al., Walsh CT² & Tang Y¹ (¹UCLA, CA, ²Harvard Medical School, MA, USA)

Nat Chem Biol **8**, 823–830 (2012)

要旨

非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) によって合成される線状ペプチド前駆体が環化する反応は、生理活性環状ペプチドの生合成における重要なステップである。バクテリア由来の NRPS ではチオエステラーゼドメインが環化反応を担っているのに対し、カビの NRPS では、それとは異なる酵素システムを利用するように進化してきたらしい。大環状ペプチド生成を担うカビの NRPS のドメイン構成を見ると、いずれも C ドメインに似た C_Tドメインで終わっている。そのような C_Tドメインの生合成における役割を精査するため、*Penicillium aethiopicum* 由来の 3 モジュール型 NRPS である TqaA の酵素活性を酵母発現系、および *in vitro* 反応系において再構築した。同様に再構築した 2 モジュール型 NRPS である AnaPS と併せることで、TqaA によって触媒される、線状 anthranilate-D-tryptophan-L-alanyl トリペプチドが fumiquinazoline F に変換する環化ステップの詳細を明らかにした。種々の変異酵素を用いた生化学実験により、隣接 T ドメインに依存した環化反応を触媒する C_Tドメインの役割を実証した。本研究により、カビの NRPS によって採用されている、ほぼ普遍的とも言える大環状化機構の存在を実証した。

参考論文

Biomimetic synthesis and optimization of cyclic peptide antibiotics

Kohli, RM, Christopher T. Walsh, CT & Burkart MD (Harvard Medical School, MA)

Nature **418**, 658-661 (2002)