

ポリケチド合成酵素の新たな立体構造モデル

加藤直樹

工場の製造ライン (assembly line) に例えられるモジュラー型のポリケチド合成酵素 (PKS) は複数の触媒ドメインから構成されるモジュールが連なった構造をしており、そのアミノ酸配列と生合成されるポリケチドの化学構造との間のリンクが早くから確立されてきた。これまでに遺伝子改変によって新たなポリケチド誘導体を創出する試みが多くなされてきた。しかしながら現在のところ、満足のいく成果は限られている。この巨大な多機能酵素がいかにか機能しているか、その基礎的な理解が進むことが重要であり、それには立体構造の解明が鍵となる。昨年、これまでとは異なるアプローチでモジュラー型 PKS の構造決定がなされ、従来とは異なる新たなモデルが提唱されたので紹介する。

紹介論文

“Structure of a modular polyketide synthase”

Dutta S Whicher JR, *et al.*, and Skiniotis G (Univ. of Michigan, USA)*Nature* **510**, 512–517 (2014)

要旨

天然由来のポリケチド化合物は、特徴的な構造と多様な生物活性を示す。I型 PKS に代表されるその生合成マシナリーは、キャリアドメインに共有結合でつながれた中間体に炭素原子 2 個ずつ直鎖状に付加する伸長反応、およびケト基の修飾反応を触媒するモジュールが連なった構造をしている。今回我々は、低温電子顕微鏡法を用いて、*Streptomyces venezuelae* 由来の完全長 PKS モジュールについて、サブ nm 分解能での三次元再構成像を決定した。この構造を、哺乳類脂肪酸合成酵素二量体と比較すると、予想外の違いがあることが明らかになった。単一の反応チャンバーは、モジュール内キャリアドメインが全ての触媒部位へアクセスすることを可能にしている。それに対し、上流のモジュールから次のモジュールへの輸送には、反応チャンバーの外側の別の入り口が使われ、上流のポリケチド中間体が次の伸長や修飾のために輸送される。この研究から、PKS でのモジュール内およびモジュール間での基質輸送の構造基盤が、我々が知るかぎり初めて明らかになり、このような多機能酵素を分子レベルで詳細に調べるための新たなモデルが確立された。

参考論文

“Uncovering the structures of modular polyketide synthases”

Weissman KJ (Université de Lorraine, France), *Nat. Prod. Rep.* **32**, 436–453 (2014)