

Structures of two distinct conformations of holo-non-ribosomal peptide synthetases

鬼頭奈央子

チオテンプレート型 NRPS は他モジュールから構成される巨大タンパクであり、ペプチド結合を 1 つ合成するために必要なモジュールの中に 3 つの活性ドメイン、Adenylation-(A)-domain, Thiolation-(T)-domain (PCP-domain), Condensation-(C)-domain を有している。A-domain は、基質アミノ酸の選択とそのカルボキシル基のアデニル化(アミノアシル AMP)による活性を触媒する。活性化されたアミノ酸は同じモジュールの T-domain に補酵素 4'-phosphopantethein 基を介してチオエステル化し、C-domain によってペプチド結合が形成される。最終的には、Thioesterase-(TE)-domain によってペプチドが NRPS からリリースされる。NRPS 由来の天然物の探索・利用に加えて、NRPS の改変による高性能な微生物化学工場開発も試みられてきているが、2 つの研究グループが NRPS 構造解析の成果を 2016 年 1 月 13 日に発刊された *Nature* に発表しており、NRPS の触媒サイクルのモデルを提唱した。今回メインで紹介する文献は、ヒト病原菌 *Acinetobacter baumannii* 由来の AB3403 のホロ構造と、ATP とグリシンが結合した AB3403 の構造、*E. coli* 由来の EntF の構造を決定・比較し、ドメインの構造変化など NRPS の触媒サイクルモデルを改めて提唱した。本文献は生合成リデザインという観点からも重要であると考えたため紹介する。

紹介論文

• Structures of two distinct conformations of holo-non-ribosomal peptide synthetases. Eric J. Drake Bradley R. Miller, Ce Shi, Jeffrey T. Tarrasch, Jesse A. Sundlov, C. Leigh Allen Georgios Skiniotis, Courtney C. Aldrich & Andrew M. Gulick. *Nature* 529, 235–238 (14 January 2016)

Abstract

Many important natural products are produced by multidomain non-ribosomal peptide synthetases (NRPSs). During synthesis, intermediates are covalently bound to integrated carrier domains and transported to neighbouring catalytic domains in an assembly line fashion. Understanding the structural basis for catalysis with non-ribosomal peptide synthetases will facilitate bioengineering to create novel products. Here we describe the structures of two different holo-non-ribosomal peptide synthetase modules, each revealing a distinct step in the catalytic cycle. One structure depicts the carrier domain cofactor bound to the peptide bond-forming condensation domain, whereas a second structure captures the installation of the amino acid onto the cofactor within the adenylation domain. These structures demonstrate that a conformational change within the adenylation domain guides transfer of intermediates between domains. Furthermore, one structure shows that the condensation and adenylation domains simultaneously adopt their catalytic conformations, increasing the overall efficiency in a revised structural cycle. These structures and the single-particle electron microscopy analysis demonstrate a highly dynamic domain architecture and provide the foundation for understanding the structural mechanisms that could enable engineering of novel non-ribosomal peptide synthetases.