

29【C】0941

糸状菌ポリケタイド合成酵素の解析と機能開発

Analyses and Functional Developments of Fungal Polyketide Synthases

○藤井 勲<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東京大学大学院薬学系研究科・薬学部)

糸状菌のポリケタイド合成酵素 (PKS) は、遺伝子のクローニングと発現や遺伝子破壊実験などにより、その生産化合物が芳香族、脂肪族に関わらず、PKS 上の各活性中心が見かけ上、繰り返して反応に関与する iterative type I 型であることが明らかになってきている。しかし、各酵素に特異的な生成物を与える PKS 反応の制御機構については未だ不明な点が多く、我々はその解明を目的に機能解析を進めている。これまでのところ、糸状菌 PKS タンパクの architecture は、6-メチルサリチル酸合成酵素などの単環性芳香族 PKS (SA-PKS)、テトラヒドロキシナフタレン合成酵素などの多環性芳香族 PKS (AR-PKS) と、ロバスタチン生合成の LNKS などの還元型 PKS (RD-PKS) の三つのタイプに分類される。我々は AR-PKS の異種糸状菌などを宿主とした発現、機能解析を行い、AR-PKS に特徴的な縮合酵素 KS ドメイン上流の長い N 末領域が PKS 機能上不可欠であること、タンデム ACP のうちどちらか一方が正常であれば PKS として機能し得ること、C 末のチオエステラーゼ様ドメインがポリケトメチレン鎖の閉環に関わる Claisen cyclase ドメインであること、この Claisen cyclase ドメインを切り離しても PKS 上の炭素鎖伸張反応が進行し、これに単独タンパクとして発現させた Claisen cyclase を作用させた場合でも閉環反応を触媒できることなどを明らかにしてきた。SA-PKS や RD-PKS の機能解析も含め、類似した architecture で多様な構造を生み出す糸状菌 PKS の機能開発について紹介する。