S06-4　X線結晶構造解析を基盤としたIII型ポリケタイド合成酵素の機能改変

◯森田　洋行[1]
[1]静岡県大薬

医薬資源として重要な植物ポリフェノール類の基本骨格を構築する III 型ポリケタイド合成酵素（PKS）は、異例とも言える広範な基質特異性と触媒ポテンシャルを有する。一方、III 型 PKS が示す広範な基質特異性と触媒ポテンシャルを利用・改変することにより、創薬シードとなりうる有用物質生産が可能になることが大いに期待される。本講演では、アロエ（*Aloe arborescens*）由来新規 III 型 PKS、ペンタケタイドクロモン合成酵素（PCS）を取り上げ、X 線結晶構造解析による合理的機能改変酵素の創出について紹介する。

PCS は、５分子のマロニル CoA を縮合して 5,7-dihydroxy-2-methylchromone への変換を触媒する、これまでに例のない III 型 PKS である。大変興味深いことに、PCS の 207 番目のメチオニンをグリシンに変換すると、８分子のマロニル CoA を縮合して SEK4 や SEK4b を生産する。我々は、1.6 Å の分解能で PCS 野生型及びその M207G 変異型の X 線結晶構造解析に成功し、これら両酵素の活性中心構造の比較から、ポリケタイド鎖伸長反応に重要な新規ポケットの存在を見いだした。さらに本結晶構造に基づき三重変異を PCS に導入することにより、これまで例のないマロニル CoA ９分子縮合による新規ナフトパイロンの生産に成功した。現在、本成果をもとにすることにより、これまで困難とされてきた酵素触媒機能の操作にも展望を与えつつある。

Morita *et al*., ***Chem. Biol.*** *14*, 359 (2007); Morita & co-workers, ***J. Am. Chem. Soc***. *129*, 5976 (2007).