

31E13-pm05

Terretonin 生合成における新規環化機構の解明

松田 侑大¹, ○淡川 孝義¹, 伊藤 崇敬¹, 久城 哲夫¹, 藤井 勲¹, 海老塚 豊¹,
阿部 郁朗¹(¹東大院薬)

【目的】 *Aspergillus terreus* 由来のポリケタイド、テルペノイド融合化合物である terretonin の生合成経路を明らかにすることを目的とした。数多くの terretonin 類縁体が天然から単離されており、その中には andrastin 等医薬品資源として期待されるものも含まれる。よって、本研究の成果は、医薬品のシード化合物生産に寄与する。これまで、*A. terreus* のゲノム情報を元に terretonin 合成遺伝子クラスターが見出され、ポリケタイド合成酵素(Trt4)、プレニル基転移酵素(Trt2)によって、farnesyl-DMOA が合成されることが示されている¹⁾。

【方法・結果】 Trt4、Trt2 に加えて、flavin 依存型酸化酵素(Trt8)、環化酵素(Trt1)を *Aspergillus oryzae* NSAR1 株にて発現した。その結果、Trt8 によって、farnesyl-DMOA が酸化されて生成する epoxyfarnesyl-DMOA が生成した。一方、Trt1 によって環化した化合物は検出されなかった。¹H NMR データより、epoxyfarnesyl-DMOA 中の epoxy 基と carboxyl 基が水素結合し、環状構造を形成するため、環化酵素に受け入れられないことが示唆された。そこで、環化前に carboxyl 基がメチル化される可能性を考え、メチル化酵素(Trt5)を、Trt1,2,4,8 発現系に加えて発現した。その結果、環化後の生成物である preterretonin が蓄積した。よって、Trt5 による carboxyl 基の methyl ester 化が、環化反応に必須であることが判明した。

