

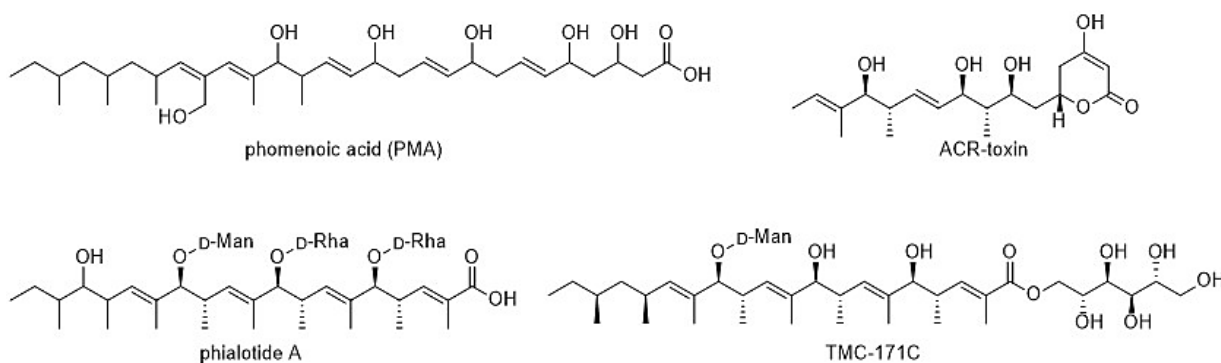


## 糸状菌由来ポリケタイトの生合成における立体化学に対する統一的理解 Stereochemical course of the filamentous fungal polyketide synthase

瀧野純矢、小谷明里、尾崎太郎、南篤志、及川英秋（北大院理）

糸状菌が生産するポリケタイト (PK)系天然物には、コレステロール低下作用を持つ lovastatin や抗真菌活性を持つ griseofulvin など臨床の現場でも使われる有用な化合物が多く知られる。その生合成は脂肪酸合成酵素のように基質の認識・縮合・還元等を担う機能単位であるドメインが連なったモジュール式の酵素 (PKS)が担っている。一つのモジュールしか持たない繰り返し型の PKS では、単一のドメインが繰り返し働くにもかかわらず、伸長サイクルごとに酸化度や立体化学が厳密に制御されるため、その生合成機構には興味もたれる。これまでに、PKS の反応を明らかにするための様々な研究が行われてきたが、研究対象とされた天然物では PK 骨格内に不斉中心がほとんど残らないため、化学構造から鎖伸長過程における立体化学への知見はあまり得られなかった。

本研究では、下図に示す phomenoic acid (PMA)に代表される天然物を対象とし生合成研究を行った。本化合物群は PK 骨格中に不斉中心が多く残ったポリオール構造を有するため、立体化学を議論する上で恰好の研究対象である。標的天然物の一種である phialotide は 2020 年に真菌 *Pseudophialophora* sp. BF-0158 から単離されたポリケタイト配糖体であり、臨床薬アムホテリシン B の活性増強物質として報告されている。はじめに BF-0158 株において生合成遺伝子クラスターを発見し、麹菌で異種発現を行ったところ PKS を含む 3 遺伝子によってアグリコンが得られ、不斉中心が PKS の働きによって導入されることが確認された。同様の酵素合成は ACR-toxin と PMA でも成功している。現在、一種しかないドメインが単一の立体配置を与えるのは自然であると考え、phialotide と PMA の絶対立体配置をオゾン分解産物と標品のスペクトル比較によって決定している。今後は、ポリオール構造を有するマクロラクトンやマクロラクトムなどを対象とした解析例を増やし、糸状菌由来 PKS における反応過程の立体化学についての統一的な説明を目指す。



### <参考文献>

1) A. Yagi, R. Uchida, K. Kobayashi, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2020**, *73*, 211-223.

### 発表者紹介

氏名 瀧野純矢 (たきのじゅんや)  
所属 北海道大学大学院総合化学院  
学年 博士後期課程 2年  
研究室 有機反応論研究室

