マクロラクタム抗生物質ヒタチマイシン生合成における脱水素酵素 HitM4 の構造機能解析

（東工大理 [1]）○池崎 睦実 [1]、坪井 一馬 [1]、千菅 太一 [1]、宮永 顕正 [1]、工藤 史貴 [1]、江口 正 [1]

Structural and functional analysis of dehydrogenase HitM4 in the biosynthesis of macrolactam antibiotic hitachimycin

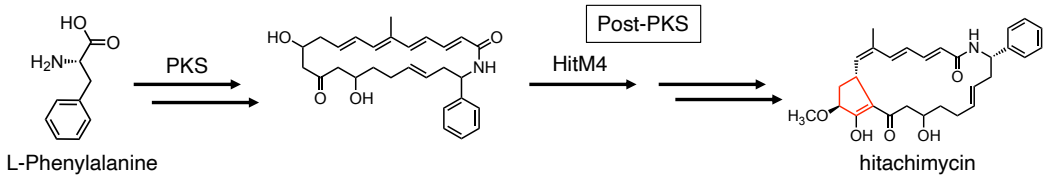
([1]*Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology*) ○Mutsumi Ikezaki,[1] Kazuma Tsuboi,[1] Taichi Chisuga,[1] Akimasa Miyanaga,[1] Fumitaka Kudo,[1] Tadashi Eguchi[1]

Hitachimycin is a macrolactam polyketide antibiotic produced by *Streptomyces scabrisporus*. In the biosynthesis of hitachimycin, its characteristic bicyclic structure with an internal five-membered carbocycle is presumed to be constructed by multiple post-PKS (polyketide synthase) modification enzymes. However, the mechanism for the formation of bicyclic structure remains unclear. Previously, we have isolated hitachimycin-related compounds, which are not modified by any post-PKS enzymes, from the disruption mutant of a putative oxidoreductase *hitM4* gene. Therefore, HitM4 is likely responsible for the first step of the post-PKS modification. In this study, we performed structural and functional analysis of HitM4. First, we performed the enzyme reaction of HitM4. As a result, HitM4 recognized the isolated hitachimycin-related compound as a substrate. We also determined the crystal structure of HitM4, providing mechanistic insights into the substrate recognition.

Keywords : Hitachimycin, Macrolactam Antibiotic, Post-PKS Modification Enzymes, Oxidoreductase, Structural and Functional Analysis

マクロラクタム抗生物質ヒタチマイシンは、ポリケチド合成酵素（PKS）による基本骨格形成の後、複数のポスト PKS 修飾酵素により炭素五員環を含む二環式構造が形成されて生合成されると考えられている。しかし、その炭素五員環構造の形成機構は未解明である。当研究室では以前、推定酸化還元酵素遺伝子 *hitM4* の遺伝子破壊株から、ポスト PKS 修飾を受けていない化合物の単離を報告しており、HitM4 が五員環構造構築に関わる修飾過程の初発段階を担うと考えられた。そこで、本研究では、HitM4 の in vitro での機能解析と構造解析を行った。

まず、*hitM4* の遺伝子破壊株から得た化合物を用いて HitM4 の酵素反応を行ったところ、基質として認識されることが明らかになった。現在は生成物の単離・構造決定を検討している。また、HitM4 と推定基質の複合体構造の決定に成功した。



© The Chemical Society of Japan