

2Aa-2

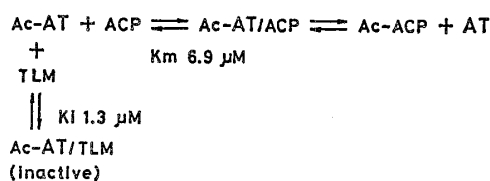
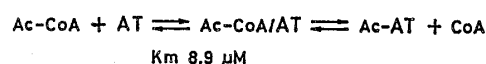
Ⅱ型脂肪酸合成酵素の選択的阻害剤チオラクトマイシンの作用機構(Ⅱ)

西田生郎・川口昭彦・山田晃弘 (東大・数養・生物)

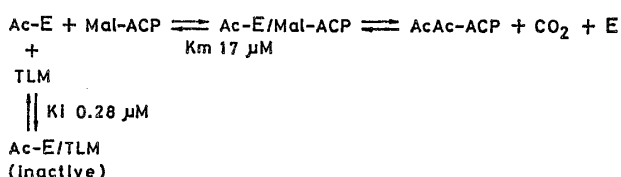
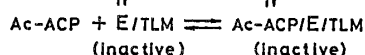
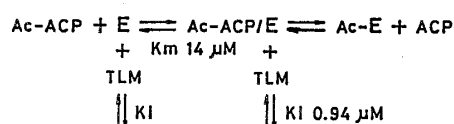
〔目的〕 チオラクトマイシン(TLM)は, Ⅱ型脂肪酸合成酵素を選択的に阻害する抗生物質であり, 大腸菌の脂肪酸合成酵素系を構成する各酵素のうち, アセチルCoA:ACP Δ -アセチルトランスフェラーゼ(AT)と3-オキソアシルACP シンセターゼ(OAS)の活性を阻害する。今回, これら二つの酵素に対するチオラクトマイシンの阻害様式を明らかにした。

〔方法〕 (1) 大腸菌の脂肪酸合成酵素系は, 大腸菌の無細胞抽出液を硫酸アンモニウム沈殿に供し, 55-75%沈殿画分として調製した。(2) ATの活性は, [14 C]アセチルCoAのタンパク画分への取り込みにより測定した。(3) OASの活性は, アセチルACPとマロニルACPを基質とし, 反応によって生成する3-オキソブチリルACPをブタ心臓由来のNADH依存型3-オキソブチリルCoAレダクターゼで還元する際のNADHの酸化により測定した。

〔結果〕 (1) チオラクトマイシンによる大腸菌の脂肪酸合成の阻害は可逆的であるので, ATとOASに対する阻害も可逆的であると考えられる。(2) ATに対するチオラクトマイシンの阻害を種々のACP濃度のもとで測定したところ, チオラクトマイシンは, ACPと競争的に本酵素を阻害した。(3) DEス3イオン交換カラムにより部分精製したOASに対するチオラクトマイシンの阻害を種々の基質濃度で測定したところ, チオラクトマイシンは, 本酵素を, アセチルACPと非競争的に, またマロニルACPと競争的に阻害した。(2), (3)の阻害様式を示す。



AT: アセチルCoA:ACP Δ -アセチルトランスフェラーゼ
Ac-AT: アセチルAT
Ac: アセチル



E: 3-オキソアシルACP シンセターゼ
Ac-E: アセチルE
Ac: アセチル, Mal: マロニル, AcAc: アセトアセチル

〔結論〕 大腸菌の脂肪酸合成酵素系に含まれる各酵素のうち, アセチルCoA:ACP Δ -アセチルトランスフェラーゼは, 比活性が最も小さいので, 脂肪酸合成反応においては調節的な役割をはたしていると考えられる。したがって, チオラクトマイシンによる脂肪酸合成酵素の阻害は, チオラクトマイシンがアセチルトランスフェラーゼも阻害することによるところが大きいと考えられる。