

ゲノムマイニングと異種発現を基盤とする糸状菌デプシペプチドの探索研究

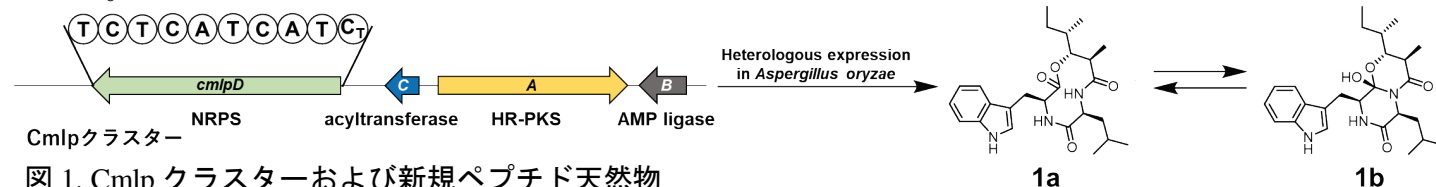
Discovery of fungal depsipeptide based on genome mining and heterologous expression

○本間 悠人、菅原 章公、森下 陽平、塚田 健人、尾崎 太郎、浅井 禎吾 (東北大院薬)

○Yuto HOMMA, Akihiro SUGAWARA, Yohei MORISHITA, Kento TSUKADA, Taro OZAKI, Teigo ASAI (Grad. Sch. Pharm. Sci., Tohoku Univ.)

【背景・目的】糸状菌ゲノム上には膨大な天然物の生合成遺伝子クラスターが存在し、多様な生合成経路がコードされている。また、その多くは天然物とリンクしていない未開拓な経路であり、多様な新規天然物の存在が示唆される。本研究では、ゲノムマイニングと異種発現を基盤とする合成生物学的手法を用いて、これら遺伝子資源から新規天然物を合理的に獲得することを目的とした。

【方法・結果】本研究では、デプシペプチドもしくはリポペプチドを標的として、ポリケタイド合成酵素 (PKS) 遺伝子と非リボソームペプチド合成酵素 (NRPS) 遺伝子を含むクラスターをゲノムマイニングにより探索した。その結果、*Chaetomium mollipilium* c00338 株上に HR-PKS (*cmlpA*)、NRPS (*cmlpD*)、AMP-ligase (*cmlpB*)、acyltransferase (*cmlpC*) からなる Cmlp クラスターを見出した。CmlpA のドメイン構造とこれまでに報告されている天然物の構造情報を比較した結果、本クラスターは新規デプシペプチドを生合成することが予想された。麹菌異種発現系を用いることで、新規環状デプシペプチド **1a** とシクロール型 **1b** の単離・構造決定に成功した。また、本化合物の生合成についても明らかにした。



A synthetic biology method based on genome mining and heterologous expression is a powerful tool to rationally discover natural products from gene resources.

Depsipeptide and lipopeptide natural products are attractive source for drug discovery because of their biological activity. We focused them as target in this study, we carried genome mining to find biosynthetic gene clusters that contained HR-PKS and NRPS genes. As the result, we found a unique cluster that composed of a NRPS gene (*cmlpD*), a HR-PKS gene (*cmlpA*), an AMP-ligase gene (*cmlpB*) and an acyltransferase gene (*cmlpC*). Bioinformatic analysis suggested that the cluster encoded a new peptide natural product. Reconstruction of the cluster in a model fungus, *Aspergillus oryzae*, gave us a new depsipeptide and its cycloleucine form. We elucidated their structures including absolute configurations by spectral analysis and chemical conversion method. In addition, we investigated the biosynthetic machinery.

natural products, genome mining, depsipeptide

発表責任者：浅井 禎吾 (teigo.asai.c8@tohoku.ac.jp)