

講演番号：3E01-09

質疑応答日時、会場：3月17日 09:00～ ミーティングルーム E

アミプリマイシンに含まれる特殊アミノ酸の生合成機構の解析

Biosynthesis of the nonproteinogenic amino acid moiety in amipurimycin

○日比 玄紀<sup>1</sup>、梅村 龍槻<sup>1</sup>、白石 太郎<sup>1</sup>、西山 真<sup>1,2</sup>、葛山 智久<sup>1,2</sup> (1東大農、2東大・微生物連携機構)

○Genki HIBI<sup>1</sup>, Tatsuki UMEMURA<sup>1</sup>, Taro SHIRAIISHI<sup>1</sup>, Makoto NISHIYAMA<sup>1,2</sup>, Tomohisa KUZUYAMA<sup>1,2</sup> (1GSALS, UTokyo, 2CRIIM, UTokyo)

【背景と目的】アミプリマイシンは、*Streptomyces novoguineensis* 株の培養液中から、イネいもち病の病原菌である *Pyricularia oryzae* の特異的阻害剤として発見されたペプチジルヌクレオチド系抗生物質である<sup>1</sup>。これまでに当研究グループはその生合成機構に関する詳細な解析を行い、*Streptomyces* sp. C-1 株におけるアミプリマイシン生合成遺伝子クラスターの同定に至った<sup>2</sup>。アミプリマイシンにはシスペンタシンと呼ばれる特殊アミノ酸を部分構造として含んでいるが、その生合成経路はいずれの生物においても明らかになっていない。シスペンタシン単体でも *Candida albicans* に対して生育阻害活性を示すことから抗真菌薬としての利用が期待されており、*in vitro* 再構成などの解析を通じて、詳細な生合成機構の解明および生産系の確立を目指している。

【方法・結果】アミプリマイシン生合成遺伝子クラスター内から特殊アミノ酸の生成に関与するⅡ型ポリケタイド合成酵素や機能未知酵素をコードする7個の生合成遺伝子の機能を推定し、大腸菌や放線菌 *Streptomyces albus* での異種発現や、相互作用が予想される遺伝子の共発現を通じて、それら全ての組換えタンパク質を得ることができた。その後、異種放線菌の *Streptomyces avermitilis* 由来のホロ化酵素を用いたアシルキャリアプロテイン (ACP) の活性化や、反応基質の検討などを通じて *in vitro* 再構成系を構築し、ACP 上で酵素を介して行われる一連の反応の検出や生合成中間体と推定される未知化合物の生成が確認できた。現在、各生合成酵素の解析や *in vivo* での解析を通じて、生合成機構の全容解明を目指している。

Amipurimycin is a peptidyl nucleoside antibiotic containing a nonproteinogenic amino acid, which was isolated from *Streptomyces novoguineensis*.<sup>1</sup> We have identified the biosynthetic gene cluster for amipurimycin.<sup>2</sup> The gene cluster contains seven candidate genes for the biosynthesis of the unusual amino acid. In this study, we aim to elucidate the biosynthetic mechanism of the unusual amino acid through *in vitro* analysis of each biosynthetic enzyme and *in vivo* production of the unusual amino acid in the heterologous host *Streptomyces albus*.

1) Structure of amipurimycin, a nucleoside antibiotic having a novel branched sugar moiety. *Tetrahedron Lett.* 23: 1271-1274 (1982)

2) The amipurimycin and miharamycin biosynthetic gene clusters: unraveling the origins of 2-aminopurinylyl peptidyl nucleoside antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* 141: 14152-14159 (2019)

peptidyl nucleoside, polyketide synthase, nonproteinogenic amino acid

発表責任者：日比玄紀 (hibi-genki841@g.ecc.u-tokyo.ac.jp)