

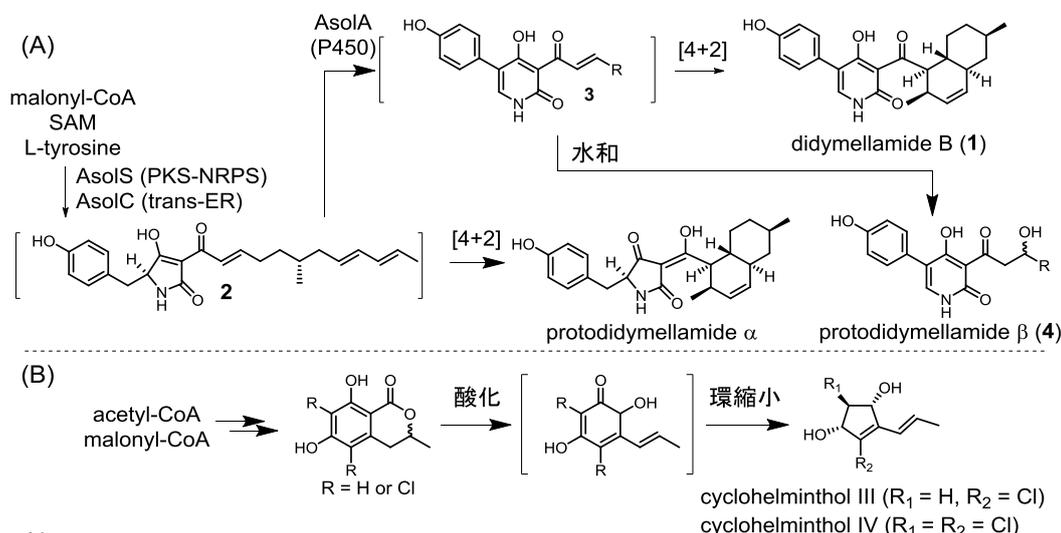


合成生物学的手法を用いた糸状菌由来ポリケタイトの全合成研究 Study on total biosynthesis of fungal polyketide natural products using synthetic biology approach

鵜飼孝大¹、南篤志²、尾崎太郎²、劉成偉²、及川英秋² (北大院総化¹、北大院理²)

糸状菌は放線菌と並ぶ天然有機化合物の宝庫であり、多様な生物活性を示す天然物が単離されている。当研究室では、麹菌を宿主とした合成生物学的手法による汎用的物質生産法の確立に取り組み、これまでに糸状菌由来天然物である **betaenone** 等の酵素的全合成を達成してきた¹⁾。本手法では、生合成遺伝子を段階的に導入することで、基質/生成物/酵素を各反応ごとに明らかにしながら 100 mg/L 相当の生産量で天然物を合成できる。

今回我々は、じゃがいも夏疫病菌 *Alternaria solani* A-17 株のもつ生合成遺伝子群 (*asol* 遺伝子) の強制発現 (=ゲノムマイニング) を行うことで、海産糸状菌から単離例のある **didymellamide B (1)** の異種生産に成功した。解明した生合成を下図 (A) にまとめた。まず、*AsolS* とその機能を相補する *trans* acting ER (*AsolC*) により予想中間体 **2** が生合成される。次いで、チトクローム P450 である *AsolA* がテトラミン酸からピリドン環への酸化環拡大反応を触媒した後、[4+2] 環化付加反応により **1** が生合成される。**3** 遺伝子導入株からは、**1** に加えて化合物 **3** のジエノフィル部分が水和したアルコール **4** が得られたことから、**2** の [4+2] 環化は酵素から切り出された後で非酵素的に進行すると考えている²⁾。また、現在、脱炭酸を伴うユニークな環縮小反応により生合成されると考えられる **cyclohelminthol** 類の生合成経路の解明と異種生産を試みている (下図 (B))。これまでに、骨格構築酵素と一部の修飾酵素の機能解析に成功している。これらの研究結果について、その詳細を発表する予定である。



<参考文献>

- 1) T. Ugai, *et al. Chem. Commun.* **2015**, 51, 1878.
- 2) T. Ugai, *et al. Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2793.

発表者紹介

氏名 鵜飼 孝大 (うがい たかひろ)
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

