繰り返し構造を有するポリケタイド系天然物 phialotide の生合成 (1)

（北大院理[1]）○瀧野 純矢[1]・小谷 明里[1]・尾﨑 太郎[1]・南 篤志[1]・及川 英秋[1]

Biosynthesis of phialotides possessing unique iterative substructure (1)

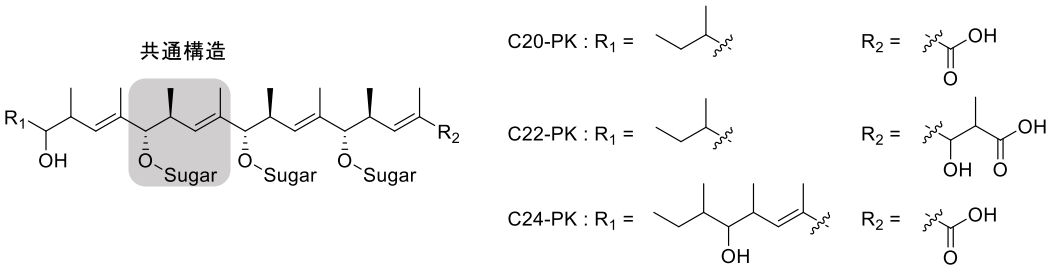
([1]*Faculty of Science, Hokkaido University*) ○Junya Takino,[1] Akari Kotani,[1] Taro Ozaki,[1] Atsushi Minami,[1] Hideaki Oikawa[1]

Polyketide glycosides phialotides A-H isolated from the rare fungus *Pseudophialophora* sp. BF-0158 are reported as new potentiators of amphotericin B activity. Due to the unique repeating substructure flanked by oxymethine carbon, phialotides can be a good research target for elucidating the polyketide chain elongation mechanism. In this study, genome sequence analysis allowed us to identify the putative biosynthetic gene cluster possessing a HR-PKS gene, a trans-ER gene, and other modification enzyme genes. Here we report functional characterization of each genes by heterologous expression using *Aspergillus oryzae* and absolute configuration of phialotides.

Keywords : Biosynthesis, Heterologous expression, Polyketide, Aspergillus oryzae, Phialotide

phialotide 類は、糸状菌 *Pseudophialophora* sp. BF-0158 から単離された臨床薬アムホテリシン B の活性増強物質である。天然からは鎖長の異なる 3 種のポリケタイド骨格 (C20-, C22-, C24-PK)に 1-3 個の糖が結合した 8 種のポリケタイド配糖体が報告されている。アグリコン部に着目すると、他のポリケタイド天然物には見られないオキシメチンを含む繰り返し構造を有している[1)]。ポリケタイドの生合成は、脂肪酸合成酵素のように縮合や還元を触媒する機能単位であるドメインが連なった繰り返し型ポリケタイド合成酵素 (HR-PKS)が厳密に制御している。phialotide 類は特徴的な構造を持つため、鎖長、酸化度、立体化学の興味深い制御機構を研究するための優れたモデル化合物である。

今回、BF-0158 株のゲノム解析と、HR-PKS をクエリとしたローカル BLAST 検索を行うことで、HR-PKS と trans-エノイル還元酵素を含む推定生合成遺伝子クラスターを見出した。今回の PKS とアミノ酸配列相同性の高い 5 種のクラスターにある遺伝子を比較し、高く保存されている 4 遺伝子を麹菌で異種発現したところ、C20-PK と C24-PK の生産を確認できた。phialotide の絶対立体配置を解明すべく検討を行っており、その結果も報告する予定である。



1) A. Yagi, R. Uchida, K. Kobayashi, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2020**, *73,* 211-223.

© The Chemical Society of Japan