

マクロライド抗生物質 FD-891 と virustomycin A の生合成遺伝子改変

(東工大理¹) ○平野 健太朗¹・岸川 皓典¹・坪井 一馬¹・宮永 顕正¹・工藤 史貴¹・江口 正¹

Engineered Biosynthesis of Macrolide Antibiotics FD-891 And Virustomycin A (¹*Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology*) ○Kentaro Hirano,¹ Kosuke Kishikawa,¹ Kazuma Tsuboi,¹ Akimasa Miyanaga,¹ Fumitaka Kudo,¹ Tadashi Eguchi¹

FD-891 and virustomycin A are macrolide antibiotics produced by *Streptomyces graminofaciens* A-8890. So far, we have identified the biosynthetic gene clusters (BGCs) of FD-891 and virustomycin A and clarified that the BGCs are responsible for the biosynthesis by gene inactivation experiments. Acyltransferase (AT), one of the enzyme domains of polyketide synthase (PKS), is an enzyme that recognizes specific acyl-CoA substrates and transfers the acyl group to the acyl carrier protein. Thus, the substrate specificity of AT domains determines the elongated chain unit structure in the formation of polyketide backbone. In this study, to biosynthesize FD-891 and virustomycin A analogs, we have exchanged the AT domains. Further, to obtain additional analogs, we disrupted the genes for post-PKS modification enzymes in the mutant strains, which produce the analogs by the AT domain exchange.

Keywords : Polyketide; Macrolide Antibiotics; Biosynthesis; Polyketide Synthase; Engineered Biosynthesis

FD-891 と virustomycin A は、放線菌 *Streptomyces graminofaciens* A-8890 が生産するマクロライド抗生物質である。当研究室では、これら二つのマクロライド生合成遺伝子クラスターを特定し、遺伝子破壊実験などにより生合成研究を進めている。ポリケチド合成酵素 (PKS) の酵素ドメインの1つであるアシル基転移酵素 (AT) ドメインは、特定のアシル CoA 基質を認識し、アシル基をアシルキャリアタンパク質に転移する酵素であり、ポリケチド炭素骨格形成における伸長鎖ユニット構造を決定づける。本研究では、FD-891 と virustomycin A の類縁体生産を目的として、AT ドメイン交換による類縁体生産を検討した。また、AT ドメイン交換により類縁体を生産する株については、ポスト PKS 修飾酵素の遺伝子破壊株を作成し、新たな類縁体生産を検討した。

