

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	糸状菌メロテルペノイドの複雑骨格生合成に関わる酸化酵素の機能解析				
研究テーマ (欧文) AZ	Functional analysis of dioxygenases involved in fungal meroterpenoid biosynthesis				
研究氏 代表者	カナ字 CC	姓)アワカワ	名)タカヨシ	研究期間 B	2015 ~ 2016 年
	漢字 CB	淡川	孝義	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Awakawa	Takayoshi	研究機関名	東京大学大学院薬学系研究科
研究代表者 CD 所属機関・職名	東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室・助教				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)	<p>糸状菌メロテルペノイドの複雑骨格生成を担うジオキゲナーゼ (DOX) を糸状菌ゲノムより同定することを目的として研究を行った。Paraherquonin 生産菌 <i>Penicillium brasilianum</i> (NBRC 6234) のゲノムシーケンスを行い、その中から新規 DOX 酵素の探索、同定を行った。既知のメロテルペノイド生合成酵素をクエリーとして相同生検索を行い、その結果、既知の DOX 酵素、AusE と 78% の相同性を持つ新規酵素 (PrhA と命名) を見出した。PrhA と酸化酵素 PrhIJK を糸状菌 <i>Aspergillus oryzae</i> NSAR1 株にて発現し、protoaustinoide A を投与し、得られた化合物を NMR、MS 分析にて構造決定することで、PrhA の生成物 berkleydione の生成を確認した。以上により、PrhA の preaustinoide A1 から、berkleydione に至る一連の反応経路を以下のように提唱した (図1)。既知の DOX 酵素 AusE が共通の基質を受け入れ、1位の水素原子の引き抜き、スピロ環形成を触媒するのに対し、PrhA は、5位の水素原子の引き抜き、二重結合を形成、その後、1位の水素原子を引き抜き、生じたラジカルが二重結合上のπ電子と反応して、六員環ラクトンを生じ、最終的に特徴的な6-7員環形成へと導くことで、berkleydione を形成する反応を触媒する。この結果は、高インパクトファクターの学術誌に掲載された (Matsuda, Y., Iwabuchi, T.; Fujimoto, T.; Awakawa, T.; Nakashima, Y.; Mori, T.; Zhang, H.; Hayashi, F.; Abe, I. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2016, 138 (38)12671-12676.)。また、現在、AusE、PrhA の反応の比較を行うべく、その結晶構造解析を行っており、その両者の基質複合体の結晶構造の取得に成功し、その解析を進めている。本研究を行うにあたり、住友財団より、多大な支援を頂き、ここに厚く御礼申し上げます。</p>				
キーワード FA	ジオキゲナーゼ	メロテルペノイド	酵素反応解析		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA						
研究機関番号 AC					シート番号						

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Discovery of Key Dioxygenases that Diverged the Paraherquonin and Acetoxydehydroaustin Pathways in <i>Penicillium brasilianum</i>							
	著者名 ^{GA}	Matsuda, Y., Awakawa, T., Abe, I. et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of the American Chemical Society					
	ページ ^{GF}	12671 ~ 12676	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	138
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Paraherquonin is a fungal meroterpenoids produced by *Penicillium brasilianum* NBRC 6234, and possesses a unique, highly congested hexacyclic molecular architecture. Here we identified the biosynthetic gene cluster of paraherquonin (the *prh* cluster) and elucidated the pathway up to berkeleydione, which serves as the key intermediate for the biosynthesis of paraherquonin as well as many other meroterpenoids. Interestingly, the nonheme iron and α -ketoglutarate-dependent dioxygenase PrhA constructs the cycloheptadiene moiety to afford berkeleydione from preaustinoid A1. Additionally, another fungal strain *P. brasilianum* MG11, which produces acetoxydehydroaustin, instead of paraherquonin, was found to have a nearly identical gene cluster to the *prh* cluster, in which a dioxygenase sharing 92% sequence identity with PrhA also accepts preaustinoid A1 but produces preaustinoid A3 with a spiro-lactone system to generate a diverging point for the two different meroterpenoids pathways in the same species.