

複数の遺伝子クラスターから生合成される代謝産物の探し方

加藤直樹

微生物ゲノムにおいて、二次代謝産物生合成に関わる遺伝子はクラスターを形成している。特徴的な構造を有する酵素遺伝子の関与から、その存在をゲノム中から見出すのは比較的容易であるが、実際に目的の化合物の生合成に関与している領域を同定するのは容易ではない。今回、紹介する論文では、代謝産物解析に裏打ちされたマクロアレイ解析とデータマイニングにより、糸状菌の二次代謝産物生合成遺伝子クラスターの正確な予測、ならびに複数の遺伝子クラスターが関与する生合成経路の同定に成功している。代謝産物解析を起点に、ゲノム情報とトランスクリプトーム解析、および比較的シンプルなデータ解析とを組み合わせることで、説得力のある情報の抽出を行っている点は、NPPlot と生合成研究との融合研究を進める上で参考にしたい。

紹介論文

“Accurate prediction of secondary metabolite gene clusters in filamentous fungi”

Andersen MR* *et al.*, Mortensen UH (Dept. of Systems Biology, Technical University of Denmark)
PNAS **110**, E99–E107 (2013)

要旨

現在、糸状菌に由来する二次代謝産物の生合成経路は、医薬品開発、合成生物学における大きな可能性から、それらの遺伝学的基盤を解明しようとする多大な労力が費やされている。そのためによく用いられる手法としては、系統的な遺伝子欠失実験が挙げられる。それにより、経路の鍵となる合成酵素とそれに付随する生合成酵素群の同定が可能だが、その解析範囲は一度に一つのクラスターに限られている。本研究では、*Aspergillus nidulans* の DNA マイクロアレイ実験を行い、既存のデータと組み合わせることで、包括的な遺伝子発現大要を作成した。Guilt-by-association-based analysis を用いることで、我々の実験条件下において発現している 58 の合成酵素について、その生合成遺伝子クラスターがどこまで続いているのかを予測した。その結果、16 の既知の生合成遺伝子クラスターのうち、13 では正確に、また残りの 3 つについてもほぼ正確であった。次に、物理的に離れた遺伝子クラスター間 (supercluster) での化学的な交差の同定を目的に、data-clustering approach を適応した。それにより、合成酵素 AN1242 とプレニル基転移酵素 AN11080 から構成される supercluster の予測とその実証、ならびにその代謝産物 nidulanin A の同定に成功した。今回、我々は、方法論の構築とその実証に、利用可能な生化学データが豊富であるモデル糸状菌 *A. nidulans* を用いたが、その手法はゲノムが解読されてさえすればどんな菌類にも応用が可能であり、よって、菌界の二次代謝産物生合成経路のさらなる解明への貢献が期待できる。