

生合成遺伝子クラスターのエピジェネティック制御

二村友史

近年、数多くの微生物ゲノムが解読され、微生物（特にカビ）にはこれまで考えられていた以上に様々な二次代謝産物を生産する能力が備わっていることが明らかになった。しかしながら、二次代謝産物生合成遺伝子クラスターの多くは実験室環境下ではほとんど活性発現しておらず、新規生理活性物質の発見を困難にする一つの要因になっている。今回筆者らは、ヒストン修飾に関わるタンパク質を機能欠損させた糸状菌 *Aspergillus nidulans* 変異体株が、これまで染色体の中で眠っていた二次代謝産物を生産することを見出した。クロマチンのエピジェネティック制御による生合成遺伝子クラスターの“覚醒”は他の微生物に対しても汎用できることから、新規生理活性二次代謝産物発見の一助となることが期待される。

紹介論文

Chromatin-level regulation of biosynthetic gene clusters.

J.W. Bok, Y-M. Chiang et al. & N.P. Keller * (University of Wisconsin-Madison)

Nat. Chem. Biol., advance online publication (2009)

要旨

天然物の生合成にはクロマチン修飾のエピジェネティック制御が多分に関わっていると考えられてきたが、その因果関係は不明な点が多い。筆者らは二次代謝産物生合成遺伝子クラスターのサイレンシングには、ヒストン H3 の 4 番リジンをメチル化する COMPASS (complex associated with Set1) 複合体が関わっているのではないかと仮説をたて、ヒストン修飾に関わる遺伝子について解析を進めた。糸状菌 *Aspergillus nidulans* のゲノム解析の結果、*Saccharomyces cerevisiae* における COMPASS 構成因子 Bre2 のオルソログとして Cc1A タンパク質を同定した。また *A. nidulans* の Cc1A 遺伝子破壊株では期待通り、二次代謝産物生合成遺伝子クラスターのサイレンシングがキャンセルされ、少なくとも 2 つの生合成遺伝子クラスター (アンスラキノ系化合物 monodictyphenone、emodins 及び骨粗鬆症治療剤 F9775A、F9775B) が “覚醒” されることを明らかにした。

参考論文

Genomic sequence of the pathogenic and allergenic filamentous fungus *Aspergillus fumigatus*

W.C. Nierman et al. (The George Washington University School of Medicine)

Nature, **438**, 1151-6 (2005)