

## 細菌の MbtH-like prtotein で糸状菌の二次代謝を活性化

石井友彬

細菌の非リボソームペプチド生合成遺伝子クラスターには、MbtH-like proteins (MLPs) と呼ばれる、10 kDa 以下の小さなタンパクを産生する ORF が含まれていることがある。この MLPs の詳細な機能は解明されていないが、クラスター内の NRPS の Adenylation ドメインに非共有結合的に相互作用することで、NRPS の溶解性や安定性を向上させ、NRPS の活性を増加させると考えられている。NRPS を含む遺伝子クラスターは、糸状菌のゲノム中にも存在するが、MLPs を持つ糸状菌は未だに報告されていない。そこで著者らは、MLPs を糸状菌に導入することで、糸状菌の NRPS を活性化できないか試みることにした。最初に著者らは、*In silico* でのシミュレーションによって、細菌由来の MLPs が糸状菌の NRPS の A ドメインに相互作用できるかどうか解析した。解析の結果、糸状菌の NRPS の A ドメインにおいて、MLPs の結合領域の立体構造が保存されていることが示唆されたので、実際に糸状菌 *Penicillium chrysogenum* に MLPs を導入することにした。その結果、5 種類の MLPs の内、3 種類の MLPs は *P. chrysogenum* の NRPS 由来の化合物の生産量を増加させていることが分かった。著者らは、細菌の MLPs は、糸状菌のクリプティックな非リボソームペプチドの生産を活性化させるツールになり得ると結論付けていた。

## 紹介論文

“Bacterial MbtH-like Proteins Stimulate Nonribosomal Peptide Synthetase-Derived Secondary Metabolism in Filamentous Fungi”

Reto D. Zwahlen, Carsten Pohl, Roel A. L. Bovenberg, Arnold J. M. Driessen

ACS Synth. Biol. 2019, 8, 8, 1776-1787

## 要旨

Filamentous fungi are known producers of bioactive natural products, low molecular weight molecules that arise from secondary metabolism. MbtH-like proteins (MLPs) are small (~10 kDa) proteins, which associate noncovalently with adenylation domains of some bacterial nonribosomal peptide synthetases (NRPS). MLPs promote the folding, stability, and activity of NRPS enzymes. MLPs are highly conserved among a wide range of bacteria; however, they are absent from all fungal species sequenced to date. We analyzed the interaction potential of bacterial MLPs with eukaryotic NRPS enzymes first using crystal structures, with results suggesting a conservation of the interaction surface. Subsequently, we transformed five MLPs into *Penicillium chrysogenum* strains and analyzed changes in NRPS-derived metabolite profiles. Three of the five transformed MLPs increased the rate of nonribosomal peptide formation and elevated the concentrations of intermediate and final products of the penicillin, roquefortine, chrysogine, and fungisporin biosynthetic pathways. Our results suggest that even though MLPs are not found in the fungal domain of life, they can be used in fungal hosts as a tool for natural product discovery and biotechnological production.