

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成18年3月9日(2006.3.9)

【公表番号】特表2005-517406(P2005-517406A)

【公表日】平成17年6月16日(2005.6.16)

【年通号数】公開・登録公報2005-023

【出願番号】特願2003-568070(P2003-568070)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 N 1/15 (2006.01)

C 12 N 1/19 (2006.01)

C 12 N 1/21 (2006.01)

C 12 N 5/10 (2006.01)

A 61 K 31/7048 (2006.01)

A 61 P 33/00 (2006.01)

C 12 R 1/465 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

C 12 N 1/15

C 12 N 1/19

C 12 N 1/21

C 12 N 5/00 A

A 61 K 31/7048

A 61 P 33/00 1 7 1

C 12 N 1/21

C 12 R 1:465

【手続補正書】

【提出日】平成18年1月18日(2006.1.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヌクレオチド配列が、野生型 aveC 対立遺伝子が失活されており且つ突然変異ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド分子を発現するストレプトミセスアベルミティリス (Streptomyces avermitillius) 菌株 ATCC53692 の細胞がアベルメクチンのクラス 2 : 1 比を産生することができ、この比は、代わりに野生型 aveC 対立遺伝子のみを発現する S. avermitillius 菌株 ATCC53692 の細胞により産生される比と比較して減少しているものであるような、配列番号 2 (SEQ ID NO: 2) のアミノ酸位置に対するアミノ酸残基においてアミノ酸置換の組み合せをコードする突然変異をさらに含むことを除いて、 S. avermitillius aveC の対立遺伝子、プラスミド pSE186 (ATCC209604) の S. avermitillius aveC 遺伝子産物コード配列若しくは配列番号 1 (SEQ ID NO: 1) 記載の S. avermitillius 的 aveC ORF のヌクレオチド配列又はその縮重変異体と同じであるヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド分子であって、ここでクラス 2 : 1 アベルメクチンがシクロヘキシル B 2 : シクロヘキシル B 1 アベルメクチ

ンであるとき、クラス 2 : 1 アベルメクチン比は 0 . 3 5 : 1 以下であり、かつ、ここで
、前記アミノ酸の組み合せが、

【化 1】

- (a) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, A198G, P289L;
- (b) G40S, D48E, L136P, G179S, E238D;
- (c) D48E, L136P, R163Q, G179S;
- (d) D48E, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (e) D48E, L136P, R163Q, G179S, A200G, E238D;
- (f) D48E, L136P, G179S, E238D;
- (g) D48E, A61T, L136P, G179S, E238D;
- (h) D48E, A61T, L136P, G179S;
- (i) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S;
- (j) D48E, A61T, L136P, G179S, A198G, P202S, E238D, P289L;
- (k) D48E, A61T, L136P, S138T, A139F, G179S, E238D, P289L;
- (l) D48E, L136P, G179S, A198G, E238D, P289L;
- (m) D48E, A61T, S138T, A139F, G179S, A198G, P289L;
- (n) D48E, L84P, G111V, S138T, A139T, G179S, A198G, P289L;
- (o) Y28C, D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, E238D;
- (p) D48E, A61T, A107T, S108G, L136P, G179S, S192A, E238D, P289L;
- (q) D48E, L136P, G179S, R250W;
- (r) D48E, A89T, S138T, A139T, R163Q, G179S;
- (s) D48E, L136P, G179S, A198G, P289L;
- (t) D48E, F78L, A89T, L136P, G179S;
- (u) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, E238D, F278L;
- (v) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S;

【化2】

- (w) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139F, G179S, E238D, P289L;
- (x) D25G, D48E, A89T, L136P, S138T, A139T, V141A, I159T, R163Q, G179S;
- (y) D48E, A89T, S90G, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (z) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139T, G179S, E238D, P289L;
- (aa) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S;
- (ab) D48E, L136P, R163Q, G179S, S231L;
- (ac) D48E, L136P, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (ad) D48E, A61T, A89T, F99S, S138T, A139T, G179S, E238D;
- (ae) G35S, D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, P289L;
- (af) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D;
- (ag) D48E, A89T, G111V, S138T, A139T, G179S, A198G, E238D;
- (ah) S41G, D48E, A89T, L136P, G179S;
- (ai) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S, P252S;
- (aj) D48E, A89T, L136P, G179S, F234S;
- (ak) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (al) Q36R, D48E, A89T, L136P, G179S, E238D;
- (am) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S;
- (an) D48E, A89T, S138T, G179S;
- (ao) D48E, A89T, L136P, G179S, E238D;
- (ap) D48E, A89T, L136P, K154E, G179S, E238D;
- (aq) D48E, A89T, S138T, A139T, K154R, G179S, V196A, P289L;
- (ar) D48E, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (as) D48E, A61T, A89T, L136P, G179S, V196A, A198G, P289L;
- (at) D48E, A61T, S138T, A139F, G179S, G196A, E238D, P289L;
- (au) D48E, A89T, L136P, G179S;
- (av) D48E, A89T, V120A, L136P, G179S;
- (aw) D48E, A61T, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, A198G, E238D;
- (ax) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (ay) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (az) D48E, A61T, A89T, L136P, S138T, A139F, G179S, A198G, E238D;
- (ba) D48E, A89T, S138T, A139F, G179S, A198G, V220A;
- (bb) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, R239H, P289L;
- (bc) D48E, A61T, A89T, L136P, G179S, P289L;
- (bd) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (be) D48E, A61T, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (da) S41G, D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, F278L, P289L;

【化3】

- (db) S41G, D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dc) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, I280V;
- (dd) D48E, A61T, R71L, W110L, T149S, G179S, V196A, L206M, E238D, V271A, I280V;
- (de) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, H279Q, P289L;
- (df) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, G287E, P289Q;
- (dg) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dh) D48E, A61T, R71L, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (di) Q38R, D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dj) D48E, A61T, L87V, A89T, W110L, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dk) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dl) D48E, A89T, L136P, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (ea) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (eb) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, I280V;
- (ec) Q36P, D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ed) D48E, A61T, R71L, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ee) V2M, D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;

- (ef) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V, A302T;
- (eg) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, P289L;
- (eh) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, A302T;
- (ei) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ej) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D;
- (ek) V2M, D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;

【化4】

- (el) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, R162H, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (em) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (en) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, F176C, G179S, S231L, E238D, I280V;
- (eo) D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (ep) D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, S90N, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (eq) D48E, R71L, A89T, L136P, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (er) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, K154E, F176C, G179S, S231L, E238D;
及び
- (es) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, K154E, F176C, G179S, S231L, E238D.

から成る群から選ばれる組み合せを含む、前記ポリヌクレオチド分子。

【請求項2】

前記アミノ酸置換の組み合せが、グループ(e a) : D 4 8 E、A 6 1 T、R 7 1 L、A 8 9 T、L 1 3 6 P、T 1 4 9 S、F 1 7 6 C、G 1 7 9 S、V 1 9 6 A、E 2 3 8 D、I 2 8 0 V の組み合せを含む、請求項1に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項3】

前記シクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチン比が、約0.20 : 1以下である、請求項1又は2に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項4】

前記シクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチン比が、約0.10 : 1以下である、請求項1又は2に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項5】

請求項1、2、3又は4に記載のポリヌクレオチド分子を含む組換えベクター。

【請求項6】

請求項5に記載の組換えベクターを含む宿主細胞。

【請求項7】

ストレプトミセス(*S t r e p t o m y c e s*)の細胞である、請求項6に記載の宿主細胞。

【請求項8】

ストレプトミセスアベルミティリス(*S t r e p t o m y c e s a v e r m i t i l i s*)の細胞である、請求項7に記載の細胞。

【請求項9】

(i)ストレプトミセスアベルミティリス(*S t r e p t o m y c e s a v e r m i t i l i s*)菌株の細胞における a v e C 対立遺伝子を突然変異させて、当該突然変異により A v e C 遺伝子産物におけるアミノ酸置換の組み合せを生じさせるか、又は(i i) *S . a v e r m i t i l i s* 菌株の細胞に、アミノ酸置換の組み合せを含む A v e C 遺伝子産物をコードしている突然変異させた a v e C 対立遺伝子又はその縮重変異体を導入することを含む、*S . a v e r m i t i l i s* 菌株の製造方法であって、ここで、前記突然変異させた a v e C 対立遺伝子又は縮重変異体を含む細胞が、シクロヘキシルB2 : シク

ロヘキシル B 1 アベルメクチンを 0 . 3 5 : 1 以下の比で産生できるものあり、かつ、
ここで、前記アミノ酸置換の組み合せが、

【化 5】

- (a) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, A198G, P289L;
- (b) G40S, D48E, L136P, G179S, E238D;
- (c) D48E, L136P, R163Q, G179S;

【化6】

- (d) D48E, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (e) D48E, L136P, R163Q, G179S, A200G, E238D;
- (f) D48E, L136P, G179S, E238D;
- (g) D48E, A61T, L136P, G179S, E238D;
- (h) D48E, A61T, L136P, G179S;
- (i) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S;
- (j) D48E, A61T, L136P, G179S, A198G, P202S, E238D, P289L;
- (k) D48E, A61T, L136P, S138T, A139F, G179S, E238D, P289L;
- (l) D48E, L136P, G179S, A198G, E238D, P289L;
- (m) D48E, A61T, S138T, A139F, G179S, A198G, P289L;
- (n) D48E, L84P, G111V, S138T, A139T, G179S, A198G, P289L;
- (o) Y28C, D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, E238D;
- (p) D48E, A61T, A107T, S108G, L136P, G179S, S192A, E238D, P289L;
- (q) D48E, L136P, G179S, R250W;
- (r) D48E, A89T, S138T, A139T, R163Q, G179S;
- (s) D48E, L136P, G179S, A198G, P289L;
- (t) D48E, F78L, A89T, L136P, G179S;
- (u) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, E238D, F278L;
- (v) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S;
- (w) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139F, G179S, E238D, P289L;
- (x) D25G, D48E, A89T, L136P, S138T, A139T, V141A, I159T, R163Q, G179S;
- (y) D48E, A89T, S90G, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (z) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139T, G179S, E238D, P289L;
- (aa) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S;
- (ab) D48E, L136P, R163Q, G179S, S231L;
- (ac) D48E, L136P, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (ad) D48E, A61T, A89T, F99S, S138T, A139T, G179S, E238D;
- (ae) G35S, D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, P289L;
- (af) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D;
- (ag) D48E, A89T, G111V, S138T, A139T, G179S, A198G, E238D;
- (ah) S41G, D48E, A89T, L136P, G179S;
- (ai) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S, P252S;
- (aj) D48E, A89T, L136P, G179S, F234S;
- (ak) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (al) Q36R, D48E, A89T, L136P, G179S, E238D;
- (am) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S;
- (an) D48E, A89T, S138T, G179S;
- (ao) D48E, A89T, L136P, G179S, E238D;

【化7】

- (ap) D48E, A89T, L136P, K154E, G179S, E238D;
- (aq) D48E, A89T, S138T, A139T, K154R, G179S, V196A, P289L;
- (ar) D48E, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (as) D48E, A61T, A89T, L136P, G179S, V196A, A198G, P289L;
- (at) D48E, A61T, S138T, A139F, G179S, G196A, E238D, P289L;
- (au) D48E, A89T, L136P, G179S;
- (av) D48E, A89T, V120A, L136P, G179S;
- (aw) D48E, A61T, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, A198G, E238D;
- (ax) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (ay) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (az) D48E, A61T, A89T, L136P, S138T, A139F, G179S, A198G, E238D;
- (ba) D48E, A89T, S138T, A139F, G179S, A198G, V220A;
- (bb) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, R239H, P289L;
- (bc) D48E, A61T, A89T, L136P, G179S, P289L;
- (bd) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (be) D48E, A61T, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (da) S41G, D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, F278L, P289L;
- (db) S41G, D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dc) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, I280V;
- (dd) D48E, A61T, R71L, W110L, T149S, G179S, V196A, L206M, E238D, V271A, I280V;
- (de) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, H279Q, P289L;
- (df) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, G287E, P289Q;
- (dg) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dh) D48E, A61T, R71L, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (di) Q38R, D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dj) D48E, A61T, L87V, A89T, W110L, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dk) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dl) D48E, A89T, L136P, K154E, G179S, S231L, E238D;

【化8】

- (ea) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (eb) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, I280V;
- (ec) Q36P, D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ed) D48E, A61T, R71L, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ee) V2M, D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ef) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V, A302T;
- (eg) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, P289L;
- (eh) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, A302T;
- (ei) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ej) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D;
- (ek) V2M, D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (el) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, R162H, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (em) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (en) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, F176C, G179S, S231L, E238D, I280V;
- (eo) D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, S90N, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (ep) D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (eq) D48E, R71L, A89T, L136P, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (er) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, K154E, F176C, G179S, S231L, E238D;
及び
- (es) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, K154E, F176C, G179S, S231L, E238D.

から成る群から選ばれる組み合せを含む前記方法。

【請求項10】

前記アミノ酸置換の組み合せが、グループ(ea) : D 4 8 E 、 A 6 1 T 、 R 7 1 L 、 A 8 9 T 、 L 1 3 6 P 、 T 1 4 9 S 、 F 1 7 6 C 、 G 1 7 9 S 、 V 1 9 6 A 、 E 2 3 8 D 、 I 2 8 0 V の組み合せを含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記シクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチン比が、約0.20 : 1以下である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記シクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチン比が、約0.10 : 1以下である、請求項1又は2に記載のポリヌクレオチド分子。

【請求項 1 3】

以下の：

【化 9】

- (a) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, A198G, P289L;
- (b) G40S, D48E, L136P, G179S, E238D;
- (c) D48E, L136P, R163Q, G179S;
- (d) D48E, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (e) D48E, L136P, R163Q, G179S, A200G, E238D;
- (f) D48E, L136P, G179S, E238D;
- (g) D48E, A61T, L136P, G179S, E238D;
- (h) D48E, A61T, L136P, G179S;
- (i) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S;
- (j) D48E, A61T, L136P, G179S, A198G, P202S, E238D, P289L;
- (k) D48E, A61T, L136P, S138T, A139F, G179S, E238D, P289L;
- (l) D48E, L136P, G179S, A198G, E238D, P289L;
- (m) D48E, A61T, S138T, A139F, G179S, A198G, P289L;
- (n) D48E, L84P, G111V, S138T, A139T, G179S, A198G, P289L;
- (o) Y28C, D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, E238D;
- (p) D48E, A61T, A107T, S108G, L136P, G179S, S192A, E238D, P289L;
- (q) D48E, L136P, G179S, R250W;
- (r) D48E, A89T, S138T, A139T, R163Q, G179S;
- (s) D48E, L136P, G179S, A198G, P289L;
- (t) D48E, F78L, A89T, L136P, G179S;
- (u) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, E238D, F278L;
- (v) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S;
- (w) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139F, G179S, E238D, P289L;
- (x) D25G, D48E, A89T, L136P, S138T, A139T, V141A, I159T, R163Q, G179S;
- (y) D48E, A89T, S90G, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (z) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139T, G179S, E238D, P289L;
- (aa) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S;
- (ab) D48E, L136P, R163Q, G179S, S231L;
- (ac) D48E, L136P, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (ad) D48E, A61T, A89T, F99S, S138T, A139T, G179S, E238D;
- (ae) G35S, D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, P289L;
- (af) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D;
- (ag) D48E, A89T, G111V, S138T, A139T, G179S, A198G, E238D;

【化10】

- (ah) S41G, D48E, A89T, L136P, G179S;
- (ai) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S, P252S;
- (aj) D48E, A89T, L136P, G179S, F234S;
- (ak) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S, E238D;
- (al) Q36R, D48E, A89T, L136P, G179S, E238D;
- (am) D48E, A89T, L136P, R163Q, G179S;
- (an) D48E, A89T, S138T, G179S;
- (ao) D48E, A89T, L136P, G179S, E238D;
- (ap) D48E, A89T, L136P, K154E, G179S, E238D;
- (aq) D48E, A89T, S138T, A139T, K154R, G179S, V196A, P289L;
- (ar) D48E, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (as) D48E, A61T, A89T, L136P, G179S, V196A, A198G, P289L;
- (at) D48E, A61T, S138T, A139F, G179S, G196A, E238D, P289L;
- (au) D48E, A89T, L136P, G179S;
- (av) D48E, A89T, V120A, L136P, G179S;
- (aw) D48E, A61T, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, A198G, E238D;
- (ax) D48E, A61T, A89T, G111V, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (ay) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (az) D48E, A61T, A89T, L136P, S138T, A139F, G179S, A198G, E238D;
- (ba) D48E, A89T, S138T, A139F, G179S, A198G, V220A;
- (bb) D48E, A61T, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, R239H, P289L;
- (bc) D48E, A61T, A89T, L136P, G179S, P289L;
- (bd) D48E, A89T, S138T, A139T, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (be) D48E, A61T, A89T, S138T, A139F, G179S, V196A, E238D;
- (da) S41G, D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, F278L, P289L;
- (db) S41G, D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dc) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, I280V;
- (dd) D48E, A61T, R71L, W110L, T149S, G179S, V196A, L206M, E238D, V271A, I280V;
- (de) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, H279Q, P289L;
- (df) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, G287E, P289Q;
- (dg) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;

【化11】

- (dh) D48E, A61T, R71L, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (di) Q38R, D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dj) D48E, A61T, L87V, A89T, W110L, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dk) D48E, A61T, R71L, A89T, L136M, S138T, A139T, T149S, G179S, V196A, E238D, P289L;
- (dl) D48E, A89T, L136P, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (ea) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (eb) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, I280V;
- (ec) Q36P, D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ed) D48E, A61T, R71L, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ee) V2M, D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ef) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V, A302T;
- (eg) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, P289L;
- (eh) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, E238D, A302T;
- (ei) D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (ej) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D;
- (ek) V2M, D48E, R71L, A89T, L136P, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (el) D48E, A61T, R71L, A89T, L136P, T149S, R162H, F176C, G179S, V196A, E238D, I280V;
- (em) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (en) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, F176C, G179S, S231L, E238D, I280V;
- (eo) D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, S90N, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (ep) D48E, A61T, R71L, L87V, A89T, A139T, T149S, F176C, G179S, V196A, E238D, V285G, P289L;
- (eq) D48E, R71L, A89T, L136P, K154E, G179S, S231L, E238D;
- (er) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, K154E, F176C, G179S, S231L, E238D;
及び

【化12】

(es) D48E, R71L, A89T, V120A, L136P, T149S, K154E, F176C, G179S, S231L, E238D.

から成る群から選ばれるアミノ酸置換の組み合せを含む、A v e C 遺伝子産物をコードする突然変異ストレプトミセスアベルミティリス (S. avermitilis) ave C 対立遺伝子又はその縮重変異体を含むストレプトミセス種の細胞。

【請求項14】

前記アミノ酸置換の組み合せが、グループ (e a) : D 4 8 E、A 6 1 T、R 7 1 L、A 8 9 T、L 1 3 6 T、T 1 4 9 S、F 1 7 6 C、G 1 7 9 S、V 1 9 6 A、E 2 3 8 D、I 2 8 0 V の組み合せを含む、請求項13に記載の細胞。

【請求項15】

ストレプトミセスアベルミティリス (Streptomyces avermitilis) の細胞である、請求項13又は14に記載の細胞。

【請求項16】

アベルメクチンの製造方法であって、培養基からアベルメクチンの生産を許容し又は誘導する条件下、当該培養基中で請求項15に記載のストレプトミセスアベルミティリスの細胞株を培養し、そして当該培養液からアベルメクチンを回収することを含む前記方法。

【請求項17】

請求項15に記載のストレプトミセスアベルミティリスの細胞により製造されるミクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチンの組成物であって、当該組成物は、当該細胞が培養された培養基中に存在するシクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチンを含み、ここで、当該培養基中に存在するシクロヘキシルB2 : シクロヘキシルB1アベルメクチン比は0.35 : 1以下である、前記組成物。