

【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 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

C 1 2 R 1/465 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 33/00 1 7 1

C 1 2 N 1/21

C 1 2 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 *Streptomyces avermitilis* 菌株 ATCC 53692 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. avermitilis* 菌株 ATCC 53692 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わせをコードする突然変異をさらに含むことを除いて、*S. avermitilis aveC* の対立遺伝子、プラスミド pSE186 (ATCC 209604) の *S. avermitilis 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. avermitilis* の *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B2:シクロヘキシルB1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わせが、

【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わせを含む、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わせが、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 の組み合わせを含む、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 B 2 : シクロヘキシル B 1 アベルメクチン比が、約 0 . 2 0 : 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 B 2 : シクロヘキシル B 1 アベルメクチン比が、約 0 . 1 0 : 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わせを生じさせるか、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わせを含む 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 B 2 : 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であり、かつ、
ここで、前記アミノ酸置換の組み合わせが、

【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わせを含む前記方法。

【請求項 10】

前記アミノ酸置換の組み合わせが、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 の組み合わせを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記シクロヘキシル B 2 : シクロヘキシル B 1 アベルメクチン比が、約 0 . 2 0 : 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 B 2 : シクロヘキシル B 1 アベルメクチン比が、約 0 . 1 0 : 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 13】

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 1 0】

- (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 1 1】

- (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 1 2】

(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わせを含む、AveC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) aveC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 1 4】

前記アミノ酸置換の組み合わせが、グループ(ea)：D48E、A61T、R71L、A89T、L136T、T149S、F176C、G179S、V196A、E238D、I280Vの組み合わせを含む、請求項 1 3 に記載の細胞。

【請求項 1 5】

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 1 3 又は 1 4 に記載の細胞。

【請求項 1 6】

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 1 5 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 1 7】

請求項 1 5 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 B 2：シクロヘキシル B 1 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 B 2：シクロヘキシル B 1 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 B 2：シクロヘキシル B 1 アベルメクチン比は 0.35：1 以下である、前記組成物。