

講演番号：3B021

発表日時：3月6日 13:15～14:15、発表場所：ポスター発表会場エリア B

## 抗菌活性発現機構に着目したゲノムマイニングによる天然物探索

### Genome mining directed to the discovery of bioactive natural products

○中田 隆介、馬目 照久、伊藤 匠、高木 実優、吉村 彩、脇本 敏幸（北大院薬）

○Ryusuke NAKADA, Teruhisa MANOME, Takumi ITO, Miyu TAKAGI, Aya YOSHIMURA, Toshiyuki WAKIMOTO (Hokkaido Univ.)

膨大な細菌ゲノム情報から望みの化合物を生産する生合成遺伝子クラスター(BGC)を探索するゲノムマイニングが盛んに行われている。特に天然物のユニークな化学構造に着目したゲノムマイニング手法が数多く報告されている。一方で、生物活性の発現を指標としたゲノムマイニング手法はこれまでにほとんど報告例がない。そこで本研究では生物活性天然物に着目した新たなゲノムマイニング手法の開発に着手した。

生物活性天然物の生合成機構では非活性な前駆体が細胞内で構築されたのち、さらなる構造変換などを受けて生物活性を発現し、細胞外に放出される例が数多く報告されている。本機構は細菌が生物活性天然物の生産と自己耐性を両立する巧妙な戦略である。本機構に重要な膜局在タンパク質はシグナルペプチドを有し、等電点が塩基性を示す。そこで BGC がコードする生合成タンパク質の物理化学的性質から抗菌活性天然物を生産する BGC を予測できるかを検証した。

約 1,700 の既知天然物が登録されたデータベースをもとに生合成タンパク質の物理化学的性質と天然物の抗菌活性の相関を解析した結果、シグナルペプチドを有しあつ等電点が 9.5-11.5 の範囲のタンパク質をコードする BGC が抗菌活性天然物の生産を担う可能性が高いことを見出した。そこで本条件を満たす生合成タンパク質をコードする構造未知天然物 BGC を探索した。ヒット BGC の保有数に従って細菌を順位付けし、ランキング上位かつ天然物があまり探索されてこなかった 30 細菌種を選抜した。それら細菌の培養液抽出物の抗菌活性を評価した結果、ほぼ全ての細菌が抗菌活性を示した。さらにヒット細菌から新規な抗菌活性天然物を得た。

The exponential accumulation of bacterial genome information in the public databases have established a new approach for natural product discovery known as “genome mining”. While most genome mining efforts focus on biosynthetic enzymes that form unique structures of natural products, few methods target bioactivity. During the bacterial biosynthesis of bioactive specialized metabolites, intermediates biosynthesized in the cytoplasm are further modified near the membrane before being released into the extracellular space. Many proteins involved in this system have signal peptides and exhibit a basic isoelectric point (pI), facilitating their localization near membrane. We therefore envisioned that the physicochemical properties of proteins encoded in biosynthetic gene cluster (BGC) could predict bioactivity of the resulting metabolites. Correlation analysis between the physicochemical properties of proteins in MIBiG and antibacterial activity of the metabolites indicated that proteins with signal peptides and basic pI values (9.5-11.5) are often involved in the biosynthesis of antibacterial natural products. Then, untapped bacterial strains having many hit BGCs exhibited antibacterial activities. Finally, new antibacterial natural products were isolated from these bacteria.

Genome mining, Antibacterial activity, Signal peptide