

**Journal Club** (No. 501)**Deletion of a regulatory gene within the *cpk* gene cluster reveals novel antibacterial activity in *Streptomyces coelicolor* A3(2)**

天然物探索の主たる探索源は微生物の代謝産物である。一方で、ここ数年の技術革新によるゲノム解析の速度はすさまじく、すでに 1000 株を超える微生物ゲノムの解析が終了している(ことになっている (NCBI Microbial genome))。様々な微生物ゲノムが明らかになるにつれ、我々が知らなかった微生物の能力(病原性や代謝経路、薬剤耐性など)を認識させられる。微生物が持つ多様な代謝産物の潜在的な能力に関しても、ゲノム解析によってこれまでの我々の感覚を一変させた一つである。つまり、一株の微生物が多種多様な代謝産物を生産する能力を有していながら、そのほとんどを我々は利用してこなかった(気づいていなかった)ことが明らかとなった。

では、それら潜在的な (Cryptic or Orphan) 遺伝子群をどのように起こして、それらに由来する代謝産物を取得すればいいのか。さまざまな研究者が、その方法を模索している。化合物を使って起こす方法や、抑制的に働いている制御因子を取り除く方法など、さまざまである。本日のセミナーでは、抑制的に働く制御因子を欠失させると、これまでに知られていなかった代謝産物が生産誘導された例が報告されたので、紹介する。

**Reference**

*Microbiology* **156**, (2010) Published on line.

“Deletion of a regulatory gene within the *cpk* gene cluster reveals novel antibacterial activity in *Streptomyces coelicolor* A3(2)”

Marco Gottelt<sup>1</sup>, Stefan Kol<sup>1</sup>, Juan Pablo Gomez-Escribano<sup>2</sup>, Mervyn Bibb<sup>2</sup>, and Eriko Takano<sup>1\*</sup>

1.Department of Microbial Physiology, Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute (GBB), University of Groningen, Kerklaan 30, 9751NN Haren, The Netherlands

2.Department of Molecular Microbiology, John Innes Centre, Norwich Research Park, Colney, Norwich, NR4 7UH, United Kingdom

**要旨 Abstract**

*Streptomyces coelicolor* A3(2)のゲノム解析によって、これまで検討されていない Type I ポリケチド合成遺伝子 *cpk* の存在が示された。我々は、*cpk* 遺伝子群の中にある  $\gamma$ -butyrolactone 受容体様経路特異的制御たんぱく質をコードする *scbR2* 遺伝子を欠失させることによって、新たに抗菌活性物質 abCPK と黄色色素物質 yCPK の生産を見出した。*scbR2* 欠失による abCPK や yCPK の過剰生産、*cpk* 欠失によるこれら生産能の消失から、それら物質は orphan 遺伝子群であった *cpk* の産物であり、abCPK は yCPK に変換されることがわかった。遺伝子の転写解析によって、*scbR2* によって yCPK の生産は負に制御されていることがわかった。以上の結果から、ここに示した方法は新規生物活性物質発見への新たなアプローチ法であると言える。

Genome sequencing of *Streptomyces coelicolor* A3(2) revealed an uncharacterized Type I polyketide synthase gene cluster (*cpk*). Here, we describe the discovery of a novel antibacterial activity (abCPK) and a yellow-pigmented secondary metabolite (yCPK) after deleting a presumed pathway-specific regulatory gene (*scbR2*) that encodes a member of the  $\gamma$ -butyrolactone receptor family of proteins and which lies in the *cpk* gene cluster. Over production of yCPK and abCPK in a *scbR2* deletion mutant, and absence of the newly described compounds from *cpk* deletion mutants, suggest that they are products of the previously orphan *cpk* biosynthetic pathway in which abCPK is converted into the yellow pigment. Transcriptional analysis suggests that *scbR2* may act in a negative feedback mechanism to eventually limit yCPK biosynthesis. The results described here represent a novel approach for the discovery of new, biologically active compounds.