

化合物アレイを用いた細菌表面を標的にした抗生物質のハイスループットスクリーニング

近藤恭光

我々は、化合物アレイをタンパク質の小分子リガンドを探索するためのツールとして使用しているが、そのためには、タンパク質を可溶化して細胞から取り出してくることが必要である。可溶化できないタンパク質、膜タンパク質などは、解析の対象から外れてしまう。新たな試みとして、膜タンパク質に結合する小分子リガンドを探索する手法として、これを高発現させた細胞を直接化合物アレイに結合させて探索する手法の開発を計画している。このような生きた細胞を直接化合物アレイにかけてリガンドを探索する手法をサーチしている中で、病原菌を直接化合物アレイに結合させ、細菌表面に結合する小分子リガンドを探索する手法が最近報告されているのを見つけた。この論文では、あくまでもモデルケースのみの報告ではあるが、新たなクラスの抗生物質を探索する手法として大変興味深く、我々の系にもすぐにでも適用可能な方法と思い、この論文を紹介する。

紹介論文

High-throughput screening of small molecule ligands targeted to live bacteria surface.

J.H. Lee¹, S. Park^{1,2}, H. Hyun⁴, M.W. Bordo^{1,2}, R. Oketokoun^{1,2}, K.A. Nasr⁵, J.V. Frangioni^{1,2,3}, & H.S. Choi^{1,2}

1. Robotic Chemistry Group, Center for Molecular Imaging, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA, 2. Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, 3. Department of Radiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, 4. Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration, Maryland, USA, 5. Advanced Imaging Research Center, The University of Texas Southwestern Medical Center, Texas, USA

Analytical Chemistry **85**, 3508-14 (2013)

要旨

生きた細菌の表面を標的にした小分子リガンドの発見は、全く新しいクラスの抗生物質の可能性を与える。我々は、マイクロアレイをベースにしたハイスループットスクリーニングプラットフォームの開発と評価を報告する。24のモデル化合物と4つの異なる細菌株を使って、我々はスクリーニング技術を最適化した。それには、親和性の自動スコアリングのための蛍光色素をベースにした光学的デコンボリューションと親和性と特異性の両方の表示する CMYK カラーコーディングが含まれている。後者は、多次元データを1次元表示することができる。インシリコ分析と細胞結合親和性と特異性をリンクして、リガンドの性能に影響を与える物理化学的因子を同定することができる。この技術は、新しいクラスの抗生物質を開発するための基盤を形成することができる。