

## 化合物蓄積の予測から得られた新たな幅広い活性を持つ抗生物質

加藤翔

ほとんどの低分子は、グラム陰性細菌の外膜を迅速に通過して細胞内に蓄積できないため、こうした病原体に対する薬剤が必要とされていながらも発見は困難を極めている。グラム陰性細菌内での低分子の蓄積を規定する従来の物理化学的特性は、極性および分子量が重要な要素と考えられてきた。今回著者らは、180種類以上のさまざまな化合物について大腸菌 (*Escherichia coli*) 内に蓄積する能力を評価した。その結果、最も蓄積しやすい低分子はアミンを1つ含み、両親媒性で剛性が高く、球状性が低かったのである。次に、この基準に適合する抗生物質を探索し、グラム陽性菌に対してのみ活性を持つ天然物 deoxynibomycin(6DNM)に対し、メチルアミンを付加することでさまざまな多剤耐性グラム陰性病原体に対する活性を持つ抗生物質へと転換することに成功した。

今回の知見は、グラム陰性細菌に対する抗生物質の発見および開発に役立つと期待される。

### 紹介論文

Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic

Michelle F. Richter, Bryon S. Drown, Andrew P. Riley, Alfredo Garcia, Tomohiro Shirai, Riley L. Svec & Paul J. Hergenrother

*Nature* 545, 299–304 (18 May 2017)

### 要旨

Most small molecules are unable to rapidly traverse the outer membrane of Gram-negative bacteria and accumulate inside these cells, making the discovery of much-needed drugs against these pathogens challenging. Current understanding of the physicochemical properties that dictate small-molecule accumulation in Gram-negative bacteria is largely based on retrospective analyses of antibacterial agents, which suggest that polarity and molecular weight are key factors. Here we assess the ability of over 180 diverse compounds to accumulate in *Escherichia coli*. Computational analysis of the results reveals major differences from the retrospective studies, namely that the small molecules that are most likely to accumulate contain an amine, are amphiphilic and rigid, and have low globularity. These guidelines were then applied to convert deoxynibomycin, a natural product that is active only against Gram-positive organisms, into an antibiotic with activity against a diverse panel of multi-drug-resistant Gram-negative pathogens. We anticipate that these findings will aid in the discovery and development of antibiotics against Gram-negative bacteria.