

生合成エンジニアリングによる、抗菌活性を有する
新しいテトラサイクリン系リード構造の構築

高尾 理沙

多剤耐性菌の増加と新規抗生物質の不足により、新たな抗生物質が必要とされている。これまでケロカルジンを含むいくつかの既存の天然化合物は、薬理学的作用が未解明であることから、開発されていなかった。

著者らが着目している chelocardin (CHD) は、典型的なテトラサイクリンには当てはまらなると考えられている抗生物質であり、作用機序は知られていない。今回、著者らはテトラサイクリンが示す生物活性において構造的に重要な部分である、カルボキサミドを CHD に導入し、広域スペクトラム性と ESKAPE を含むすべてのグラム陰性の細菌に対する活性を改善した。また、このリード構造はさらなる化学修飾にも適しているため、医薬品化学と遺伝子工学を通じて更に発展をとげるプラットフォームとなり得る。

既存の抗生物質を、より抗菌性を高めるため、生合成エンジニアリングを介して創出させるという点が興味深く、自分の研究テーマとも関係しているので紹介する。

論文紹介

Construction of a New Class of Tetracycline Lead Structures with Potent Antibacterial Activity through Biosynthetic Engineering

Urska Lesnik, Tadeja Lukežič, Ajda Podgorshek, Jaka Horvat, Tomaz Polak, Martin Sala, Branko Jenko, Kirsten Harmrolfs, Alain Ocampo-Sosa, Luis Martinez-Martinez, Paul R. Herron, Stefan Fujs, Gregor Kosec, Iain S. Hunter, Rolf Müller,* and Hrvoje Petković*
Angew. Chem. Int. Ed., **54**, 3937–3940 (2015)

要旨 (Abstract)

Antimicrobial resistance and the shortage of novel antibiotics have led to an urgent need for new antibacterial drug leads. Several existing natural product scaffolds (including chelocardins) have not been developed because their suboptimal pharmacological properties could not be addressed at the time. It is demonstrated here that reviving such compounds through the application of biosynthetic engineering can deliver novel drug candidates. Through a rational approach, the carboxamido moiety of tetracyclines (an important structural feature for their bioactivity) was introduced into the chelocardins, which are atypical tetracyclines with an unknown mode of action. A broad-spectrum antibiotic lead was generated with significantly improved activity, including against all Gram-negative pathogens of the ESKAPE panel. Since the lead structure is also amenable to further chemical modification, it is a platform for further development through medicinal chemistry and genetic engineering.