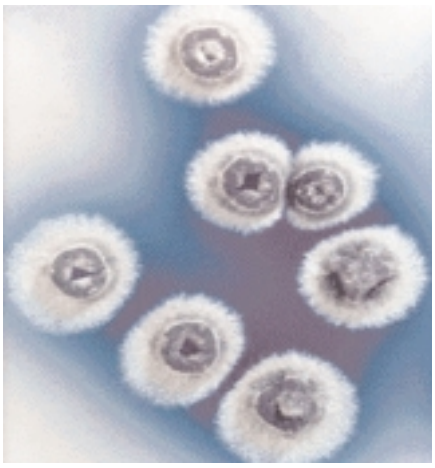
Pubblicata la sequenza del genoma di uno *Streptomyces*

Possibili sviluppi biotecnologici

di Giancarlo Lancini

Vengono espresse alcune considerazioni sul possibile impatto che la recente pubblicazione della completa sequenza del genoma dello Streptomyces coelicolor può avere su diversi processi di microbiologia industriale. Lo S. coelicolor è infatti l'organismo modello della classe degli attinomiceti, noti produttori di numerosi antibiotici e di altri importanti farmaci. L'analisi della sequenza fornisce importanti indicazioni per il miglioramento della capacità produttiva dei ceppi industriali, per la ricerca di nuovi antibiotici e per la costruzione di un microrganismo multi potenziale capace di servire da ospite per i geni che determinano la produzione di prodotti diversi.



Piastra di agar con colonie di Streptomyces coelicor in cui si può notare il bel colore azzurro che dà nome al microrganismo

Un'interessante novità, potenzialmente rilevante per lo sviluppo delle biotecnologie microbiche, è la recente pubblicazione [1] della completa sequenza del genoma dello *Streptomyces coelicolor.* Questo ceppo è da decenni l'organismo modello per lo studio della biologia degli streptomiceti e, più in generale, degli attinomiceti, batteri multicellulari filamentosi principalmente noti perché versatili produttori di numerosissimi antibiotici ed altri metaboliti aventi attività biologica. Almeno una cinquantina di questi è prodotta industrialmente ed utilizzata in medicina, in agricoltura ed in zootecnia. Meno generalmente noto ma molto rilevante dal punto di vista ecologico è il ruolo degli attinomiceti nel riciclo delle sostanze organiche sia nei terreni coltivati sia in quelli a vegetazione spontanea. Diverse applicazioni pratiche potranno derivare dalle informazioni fornite dall'analisi della sequenza del genoma. Riportiamo alcune considerazioni e previsioni frutto anche di discussioni con esperti colleghi. Per chi fosse interessato ad un approfondimento segnaliamo una review, recentemente pubblicata su *Applied Microbiology and Biotechnology* [2] e la bibliografia ivi citata.

G. Lancini, Biosearch Italia (Gerenzano, MI). glancini@biosearch.it

La struttura del genoma

L'analisi della sequenza ha rivelato diverse caratteristiche non comuni e notevolmente interessanti. Il genoma è costituito da un unico cromosoma lineare comprendente 8,7 milioni di coppie di basi, almeno il doppio di quelle presenti nel cromosoma degli eubatteri unicellulari più studiati. Le sequenze potenzialmente codificanti, e cioè i geni presenti, sono quasi ottomila, un numero elevatissimo se paragonato ad esempio con i circa trentamila sufficienti per governare un organismo enormemente più complesso quale è l'uomo.
È notevole il fatto che circa mille geni codificano per proteine aventi funzioni di regolazione e circa seicento per proteine aventi funzioni di trasporto di molecole dall'esterno all'interno della cellula o viceversa. Correlata con l'attività di riciclo del materiale organico è la presenza dei geni di circa ottocento proteine in gran parte ad attività idrolitica verosimilmente secrete nell'ambiente. Per quanto riguarda la possibile produzione di metaboliti biologicamente attivi può sorprendere il fatto che mentre lo *S. coelicolor* produce solo quattro antibiotici, nel genoma sono presenti almeno ventitré *cluster*, cioè gruppi di geni, capaci di codificare per antibiotici o altri metaboliti secondari.

Prospettive per i processi industriali correnti

È probabile che i meccanismi di assimilazione e utilizzazione dei nutrienti non siano identici nello *S. coelicolor* e nei ceppi di attinomiceti utilizzati industrialmente. Tuttavia indicazioni potranno essere ottenute da studi comparativi genomici e funzionali.
La conoscenza dettagliata delle vie metaboliche fondamentali dei singoli microrganismi industriali dovrebbe consentire sensibili miglioramenti nei processi di fermentazione.
Salvo eccezioni gli attinomiceti non sono attualmente utilizzati per la produzione di enzimi su larga scala. Tuttavia ricerche sono in corso sull'utilizzazione di enzimi da attinomiceti per catalizzare specifiche reazioni nella sintesi di prodotti della chimica fine.
Le informazioni ora disponibili sull'alto numero di proteine ad attività idrolitica costituiscono un contributo prezioso a questi programmi. Le prospettive sono favorevoli per il miglioramento della produzione di antibiotici o di altri metaboliti secondari. Si ritiene infatti che nonostante la grande varietà di strutture chimiche di questi prodotti (e quindi di vie metaboliche necessarie per sintetizzarli) i sistemi di regolazione che governano

Convenzioni per i soci della Società Chimica Italiana

Sconti con catene alberghiere

- *Best Western Hotels Italia - Estero*
  Sconto del 20% (circa).
  Centro di prenotazione:
  Best Western "Top Line" 800 116506.
  Convenzione IC 01215650.
- *Bettoja Hotels*
  Sconto del 20% (circa).
  Centro di prenotazione: 800 860004.
  Convenzione Bettoja Hotels/Società Chimica Italiana.
- *Viva Hotels - Firenze*
  Sconto del 20% (circa).
  Centro di prenotazione: 055 284722/294687.
  Convenzione Viva Hotels/Società Chimica Italiana.

Sconti con case editrici

- *Licosa Libreria Commissionaria Sansoni SpA*
  Sconto 20% sui soli testi stranieri.
  Convenzione 001700/PG.
  Tel. 055 645415 (FI) e 02 3272513 (MI).
- *Piccin Nuova Libraria SpA*
  Sconto 20% presentando la tessera di socio Sci. Tel. 049 655566 (PD).

Riviste della biblioteca Sci "Francesco Selmi"

Ricordiamo ai soci che è possibile, facendone richiesta alla Sci, ricevere le fotocopie degli articoli delle riviste sotto elencate con il solo addebito delle spese:

- *Soviet Journal of Coordination Chemistry* *
- *Journal of Organic Chemistry of the USSR* *
- *Journal of General Chemistry of the USSR* *
- *Journal of Analytical Chemistry of the USSR* *
- *Kinetics and Catalysis* *
- *Doklady Chemistry* *
- *Bulletin of the Academy of Sciences of USSR Division of Chemical Sciences* *
- *Biochemistry* *
- *Journal Prikladnoj Chimii* **
- *Chimija Gheterocikliceskich Soiedinienij* **
- *Polish Journal of Chemistry* °
- *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis* °°
- *Latvijas Zinatnu Akamemijas Vestis - Fizikas un Tehnisko Zinatnu Serija* °°
- *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis - Kimijas Serija* °°

** traduzione in inglese dal russo;*
*** edizione in lingua russa;*
° edizione in lingua inglese;
°° edizione in cirillico.

Tutte le informazioni relative alle convenzioni possono essere richieste a: Società Chimica Italiana - Ufficio Soci Viale Liegi, 48/c - 00198 Roma. Tel. 06 8549691 - Fax 06 8548734

la transizione tra il metabolismo generale del microrganismo e l'inizio delle vie metaboliche specifiche siano simili nei vari attinomiceti. Attualmente le informazioni sui complessi meccanismi di regolazione della produzione degli antibiotici sono numerose ma frammentarie.
Si può ritenere che l'analisi funzionale del genoma dello *S. coelicolor* possa fornire uno schema generale applicabile, sia pure con correzioni, ai ceppi attualmente utilizzati industrialmente. Sensibili miglioramenti nelle rese di produzione potrebbero essere ottenuti mediante manipolazioni genetiche suggerite da questa informazione.
Si può anche ricordare che un aspetto importante di un ceppo industriale è la costanza della sua produttività. Le conoscenze acquisite sulla replicazione e sulla conservazione dell'informazione nello *S. coelicolor* potranno essere utilizzate per aumentare la stabilità genetica degli attinomiceti industriali.

Impatto sulla scoperta di nuovi metaboliti biologicamente attivi

È stato osservato che nel genoma dello *S. coelicolor* sono presenti molti più *cluster* di geni atti alla produzione di antibiotici rispetto al numero di antibiotici effettivamente prodotti. Anche se appare sorprendente, l'osservazione non è totalmente inaspettata.
Infatti un simile numero di *cluster* era stato identificato in un altro microrganismo, lo *Streptomyces avermitilis,* e la presenza di multipli *cluster* codificanti la sintesi di antibiotici peptidici era stata osservata in ceppi appartenenti a diversi generi di attinomiceti. In base a queste e ad altre considerazioni è possibile concludere che in media un attinomicete ha la potenzialità genetica di produrre tra i dieci e i venti metaboliti secondari, ma meno del 20% di questa potenzialità è normalmente espressa.
Apparentemente questo fatto aumenta notevolmente le prospettive di trovare nuovi antibiotici, eventualmente stimolando l'espressione di questi geni silenti con metodi genetici mirati.
Tuttavia al momento non ci sono indizi che permettano di valutare che percentuale dei geni silenti codifichi per nuove sostanze non precedentemente isolate. È un argomento di ricerca nuovo e stimolante che si prospetta per i ricercatori sia industriali sia accademici.

Un produttore multivalente?

Da alcuni anni i ricercatori stanno accarezzando l'idea di costruire un microrganismo capace di ospitare ed esprimere con alta efficienza geni per la produzione di antibiotici provenienti da microrganismi difficili da manipolare geneticamente. Le dimensioni e l'organizzazione del cromosoma dello *S. coelicolor* rendono questo organismo, o i suoi congeneri, teoricamente adatti a questo scopo. Ora che la sequenza del genoma è nota, un'analisi genica funzionale dovrebbe dare un quadro complessivo della fisiologia del microrganismo rendendo possibile progettare interventi che rendano il microrganismo capace di crescere rapidamente in terreni di cultura economici e dotarlo di un sistema generale di regolazione atto a sostenere la produzione di metaboliti secondari. Tratti di Dna anche di notevoli dimensioni potrebbero essere poi sostituiti senza grandi problemi con *cluster* di geni biosintetici ed eventualmente con i relativi geni regolatori e di trasporto.

Conclusioni

È sempre rischioso cercare di predire quali saranno le applicazioni pratiche dei risultati ottenuti dalla ricerca pura. Tuttavia credo ci si possa aspettare, nei prossimi anni, un progresso sostanziale nella microbiologia industriale, particolarmente se altri genomi di attinomiceti verranno sequenziati, rivelando similitudini e differenze con lo *S. coelicolor.*
Sperabilmente il risultato più importante sarà la scoperta di nuovi antibiotici, la ricerca dei quali, effettuata con i metodi tradizionali di *screening,* ha dato negli ultimi anni risultati deludenti.
Appare ora evidente che per la scoperta di nuovi prodotti naturali è necessaria la combinazione di diversi approcci, comprendenti l'isolamento di nuovi generi di microrganismi, lo studio dell'espressione genica anche in ospiti eterologhi, l'identificazione dei geni silenti e della loro regolazione.

Bibliografia

[1] S.D. Bentley, K.F. Chater, A.-M. Cerdeno-Tarraga, G.L. Challis, N.R. Thomson *et al., Nature,* 2002, **417,** 141.
[2] S. Donadio, M. Sosio, G.C. Lancini, *Appl. Microbiol Biotechnol.,* 2002, **60,** 377.