

## Recent progress in and future applications of Lactic Acid Bacteria

Jan Kok  
Department of Genetics,  
University of Groningen,  
Groningen  
The Netherlands



Date of birth: May 8, 1956

Education: 1974-1982: Biology, University of Groningen, The Netherlands

Specializations: Molecular Genetics; Molecular Microbiology

1982-1987: Department of Genetics, University of Groningen, The Netherlands

Thesis: Development and use of a gene cloning system for lactic streptococci (Promotor: Prof. Dr. G. Venema)

Post-Doctoral Period:

1987-1991: Department of Genetics, University of Groningen, The Netherlands;  
Group leader "Lactococcus group"

1992: One year NOW stipendiary, Division of Cellular Biology, Department of Molecular and Experimental Medicine, Research Institute of Scripps Clinic, USA

Project: Molecular mechanism of signal transduction in the sporulation of *Bacillus subtilis*

1993-1998: Fellowship of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW)

Project: Genetic and biochemical analysis of the regulation of nitrogen metabolism in *Lactococcus lactis*, Department of Genetics, University of Groningen, The Netherlands

1998-2004 : Associate professor, Department of Molecular Genetics, University of Groningen, The Netherlands, Group leader "Lactococcus group"

-present: Professor, Department of Molecular Genetics, University of Groningen, The Netherlands, Group leader "Lactococcus group"

Publications: Over 120 publications in books and doubly refereed international scientific journals. For a complete listing see: <http://molgen.biol.rug.nl/molgen/literatuur/literatuur.php?search=kok&year1=&year2=&dbtable=1&formbutton1=show>

Research Interests: Molecular and genomics analysis of gene regulation and (heterologous) protein production; (Inducible) Gene expression systems; Stress response; DNA microarray analysis

## **Recent progress in and future applications of Lactic Acid Bacteria**

Jan Kok, Department of Genetics, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

Whole-genome nucleotide sequencing has revolutionised the genetic, biochemical and molecular biology research of bacteria and, as for that matter, many higher organisms alike. The availability of the nucleotide sequence of various species of Lactic Acid Bacteria (LAB) has enabled looking at these economically very important microbes from a different angle that is, with a bird's eye view. In addition to isolating mutants in single genes and thoroughly examining these using the entire genetic, biochemical and molecular biology toolbox to understand the functioning of the genes/gene products at the local level (the place of the gene in the genome or the particular cellular compartment where the product is active) it is now increasingly more possible to examine the global consequences of a mutation: the effects it has on all other genes / gene products to which the mutated gene and its product are connected. Also, due to the explosion of genomic sequences and related data, and the expansion in curated data bases, it is possible to already quickly get a hint at the possible function of the gene/protein under study through leads provided by the study of homologues in other (micro-)organisms (comparative genomics). All of the tools and techniques from the genomics arena can now be applied to the dissection of LAB. In this overview the emphasis will be on *Lactococcus lactis*, the paradigm of the LAB. The genome sequences of strain of the two subspecies of *L. lactis*, *L. lactis* subsp. *lactis* and *L. lactis* subsp. *cremoris* have been determined and a number of the similarities and differences between the two will be detailed. These genomic sequences have permitted two important new approaches to be applied to the full dissection of the working of *L. lactis*, the analysis of the regulation of expression of all genes under specific circumstances at a given point in time (transcriptomics) and the elucidation under those conditions in time and space of the full protein complement of the organism (proteomics). Examples of research in these areas will be detailed and new directions with respect to both answering fundamental and more applied questions will be given. Moreover, the relevance for industry of being able to apply these novel techniques to the dissection of LAB will be discussed.

## 乳酸菌の応用：最近の進歩と将来の展望

Jan Kok, Department of Genetics, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

ゲノム全体の塩基配列決定は、細菌はもちろん高等生物の遺伝学的、生化学的、分子生物学的研究に革命をもたらしている。各種の乳酸菌でもゲノム塩基配列情報が利用できるようになってきたので、産業的にきわめて重要な乳酸菌をこれまでとは違った角度から見ること、すなわち、鳥瞰図的に捉えることができるようになっている。

これまでは、一つの遺伝子に関して複数の変異株を取得して、その遺伝子や遺伝子産物の特定レベル(ゲノム中の遺伝子の位置や、そのタンパク質が働く細胞部位)での機能を理解するために、遺伝学、生化学、および分子生物学の手法を動員してきた。しかし、今や遺伝子の変異がもたらす全体的な因果関係を調べるのが可能になりつつある。すなわち、変異した遺伝子とその遺伝子産物が、関係する他の全ての遺伝子および遺伝子産物にどのような影響を与えるかを調べることができるのである。また、ゲノム塩基配列と関連情報が爆発的に集積されてきているので、研究している遺伝子・タンパク質の機能に関するヒントを、他の(微)生物の相同な遺伝子・タンパク質の情報を通じて速やかに得ることも既に可能になっている(比較ゲノム研究)。ゲノミックスの領域で使われるあらゆる材料と手法は、今や乳酸菌の解析に活用することができる。

本講演では、モデル乳酸菌でもある *Lactococcus lactis* を中心に述べる。本菌種には2つの亜種、*Lactococcus lactis* subsp. *lactis* および *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* があるが、ともにゲノム全塩基配列は決定されており、両亜種間での多くの類似点と相違点が詳細に解析されている。これらのゲノム情報を用いることにより、*L. lactis* の働きを十分に解析するための2つの重要な新しい研究方法が可能になっている。一つはトランスクリプトーム研究で、ある決まった環境中で特定の時間に全ての遺伝子がどのように発現制御を受けているかを解析するものであり、もう一つはプロテオーム研究で、特定の時間と空間の条件下で生物の全タンパク質がどのように相補しあっているかを研究するものである。本講演ではこれらの分野の研究例を詳細に紹介し、基礎および、より応用的な質問に答える視点から新しい方向性について述べる。さらに、乳酸菌を解析するこれらの新しい手法を適用できることが産業とどのように関係するかについても触れる。