

令和3年5月17日	発表者 権 来悟
【Journal】 <i>J. Agric. Food Chem.</i> 2021 , <i>69</i> , 3519–3526	
【Title】 Crystal Structure and Structure-Based Discovery of Inhibitors of the Nematode Chitinase CeCht1	
【Affiliation & Authors】 State Key Laboratory for Biology of Plant Diseases and Insect Pests, Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences Qi Chen, Wei Chen, Ashutosh Kumar, Xi Jiang, Matej Janezic, Kam Y. J. Zhang, and Qing Yang	
【Abstract】 線虫には農作物等に被害をもたらしている害虫も存在する。線虫のキチナーゼは、孵化、脱皮、繁殖など、線虫の成長の様々な過程で重要な役割を果たしている。そのため、線虫キチナーゼを阻害する化合物は、線虫の防除に有望である。しかし、線虫キチナーゼを標的とした殺虫剤を開発するには、その構造情報が不足していることが課題となっている。本研究では、モデル線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> 由来のキチナーゼ CeCht1 の結晶構造を明らかにした。また、他のキチナーゼとの構造比較から、CeCht1 は TIM-barrel 構造を持ち、基質結合クレフトに微妙な構造の違いがあることがわかった。これをもとに、CeCht1 阻害剤の探索を行った。 得られた結晶構造をもとに、CeCht1 阻害剤を発見するために400万以上の市販の低分子化合物から成る ZINC データベースから、2つの階層的なバーチャルスクリーニングを行い、23種の候補化合物を見出した。その中で、3-(<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]thiazol-2-yl)acetamido)- <i>N,N</i> -dimethylpropan-1-aminium 骨格を有する化合物 BP1 が K_i 値 11.3 μM と最も強力な CeCht1 阻害活性を示した。その後、BP1 の阻害活性を向上させるため3回目のスクリーニングで活性を評価し、化合物 BP2-BP12 を見出した。これらの化合物のほとんどが BP1 よりも強力な阻害活性を示し、 K_i 値 2.02 μM の BP7 が最も強力な CeCht1 阻害剤であった。また、CeCht1 と BP7 の分子ドッキングにより、その相互作用を推測し、benzo[<i>d</i>]thiazole、trimethylammonium、(ethylsulfonyl)benzene 部位が重要であることが示唆された。さらに、MD シミュレーションにより BP7 の CeCht1 阻害活性における第4級アンモニウムイオンの重要性が示唆された。 本研究では、殺虫剤開発のモデルとなり得る CeCht1 の結晶構造が解明されたことで、バーチャルスクリーニングにより新規阻害剤を見出した。また、CeCht1 の強力な阻害剤となり得る新規骨格が特定され、BP7 の CeCht1 との相互作用が解明されたことで、今後の新たな阻害剤の開発に向けた研究に役立つと考えられる。	