

令和4年11月19日	発表者 町田 沙穂
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2022</b> , <i>144</i> , 19070–19077.	
【Title】 Discovery of Small-Molecule Allosteric Inhibitors of <i>Pf</i> ATC as Antimalarials	
【Affiliation & Authors】 University of Groningen. Chao Wang, Bidong Zhang, Arne Krüger, Xiaochen Du, Lidia Visser, Alexander S S Dömling, Carsten Wrenger, and Matthew R Groves.	
【Abstract】 <p>ピリミジンヌクレオチドは、すべての生物において重要な役割を担っており、DNA や RNA などの合成に必要不可欠である。ピリミジン合成経路には、salvage 経路と de novo 経路の2種類があり、多くの寄生虫は salvage 経路を持たず、de novo 経路に依存していることが知られている。そのため、de novo ピリミジン合成経路を特異的に阻害すると、寄生虫を致死させることができる。よって、抗マラリア薬の有望な標的であることが示唆されている。de novo 経路の第2段階を触媒するアスパラギン酸トランスカルバモイルラーゼ (ATC) は、L-アスパラギン酸とカルバモイルリン酸 (CP) からカルバモイルアスパラギン酸とリン酸を生成する。本研究では、これまで報告されていなかった ATC の活性化を阻害する熱帯熱マラリア原虫 ATC (<i>Pf</i>ATC) の低分子アロステリック阻害剤を見出した。</p> <p>筆者らは初めに、X線結晶構造解析による <i>Pf</i>ATC アロステリックポケットの同定を行った。フラグメントスクリーニングより、フラグメント A-D は <i>Pf</i>ATC の基質結合型構造と重ね合わせると、基質結合部位に近いキャビティに結合した。そのため、アロステリック阻害様式が示唆された。さらに、このアロステリックポケットの機能を確認する目的で、フラグメントスクリーニングより <i>Pf</i>ATC 化合物 <b>1-5</b> を同定した。その結果、化合物 <b>1</b> は中程度の <i>Pf</i>ATC 阻害を示した。さらに、フラグメント A-D と化合物 <b>1</b> の共結晶構造より、フラグメント A-D を化合物 <b>1</b> で連結させた。また、フラグメント A-D を化合物 <b>1</b> で連結させたものを構造最適化した。これらの化合物を BDA-01 から BDA-70 として、マラリアとヒト ATC に対する <i>in vitro</i> アッセイで評価した。その結果、BDA-04 は強い <i>Pf</i>ATC 阻害を示した (<math>IC_{50} = 77.2</math> nM)。さらに、BDA による阻害のメカニズムを明らかにするため、基質酵素活性アッセイを実施した。その結果、BDA-04 は非競合的に <i>Pf</i>ATC 阻害することが示された。また、化合物 BDA-04 を <i>Pf</i>ATC と共結晶化したところ、BDA-04 は新しいアロステリックポケットに結合した。加えて、BDA-04 は <i>Pf</i>ATC を不活性化状態にすることで、CP の結合を阻害することが明らかになった。</p> <p>以上より、筆者らは、新規抗マラリア薬の開発における強力なリード化合物である BDA-04 を見出した。また、BDA-04 は特異的に新規 <i>Pf</i>ATC アロステリックポケットに結合し、不活性化状態を安定化させることが明らかになった。今後、BDA シリーズの更なる開発により、<i>Pf</i>ATC に対する阻害効力の向上が期待される。</p>	