

プロテアーゼ二量体形成を阻害する化合物の開発

奥村英夫

通常、酵素の活性中心はある決まった形や機能を持つ基質を受け入れるために、凹んでいたり空隙になっていることが多い。一方ポケット部以外のタンパク質の表面自体はむしろ平面や凸型をしており、低分子化合物（阻害剤）が相互作用する部位も限られてくる。従って活性中心に結合する酵素活性阻害剤と比べると、タンパク質-タンパク質間相互作用に特化した低分子阻害剤は少ないのが現状である。今回筆者らは、ヒトカポジ肉腫関連ヘルペスウィルス（KSHV）のプロテアーゼタンパク質二量体構造を分離させるとともにその酵素機能を阻害する低分子化合物を見出した。この化合物が結合すると推測される部位はヘルペスウィルスプロテアーゼファミリー間で保存されており、様々な疾患の元となる各ヒトヘルペスウィルスのプロテアーゼの阻害剤になりうることを期待される。

紹介論文

Inhibition of a viral enzyme by a small-molecule dimer disruptor

Shahian, T., et al., & Crail C. S.*

(University of California, San Francisco, California, USA & St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA)

Nat. Chem. Biol. **5**, 640-646 (2009)

要旨

我々は α ヘリックスミメティックライブラリーを用いたスクリーニングにより、ヒトカポジ肉腫関連ヘルペスウィルス（KSHV）の重要なプロテアーゼ二量体を分裂させる低分子化合物を同定した。さらに、効果と溶解度の向上させた低マイクロモルで効く第二世代の阻害剤を合成した。分子ふるいクロマトグラフィーと選択的にラベル化した ^{13}C -Met サンプルを用いた ^1H - ^{13}C HSQC タイトレーションを含む相補的な方法により、阻害剤の存在下でプロテアーゼ単量体が濃縮されることが明らかになった。 ^1H - ^{15}N HSQC タイトレーションによって二量体表面の阻害剤結合部位が特定され、またこの領域の変異実験の結果は動的な中間体構造形成を経る二量体化が阻害剤結合によって妨げられるというメカニズムと矛盾しなかった。これらの結果はヘルペスウィルスのプロテアーゼや他の類似オリゴマーの相互作用表面が低分子阻害剤開発に適した標的であることを示している。