

Type II システイン脱硫酵素 SufS に特異的に結合する新規阻害剤の探索 Exploring a novel inhibitor specifically bound to type II cysteine desulfurase SufS

藤城貴史*

¹ 埼玉大学大学院理工学研究科, 〒338-8570 埼玉県さいたま市桜区下大久保 255

Takashi FUJISHIRO*

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Graduate School of Science and Engineering, Saitama University, 255 Shimo-okubo, Sakura-ku, Saitama 338-8570, Japan

1 はじめに

システイン脱硫酵素は、ピリドキサル-5'-リン酸 (PLP) を活性部位とする酵素であり、基質分子である L-システインの C-S 結合を切断し、その無機硫黄 (S^0) を取り出す反応を触媒する。立体構造解析の結果、システイン脱硫酵素は現在異なる 2 つのタイプに分類されることが知られる。代表例として、タイプ I には NifS や IscS が属し、タイプ II には SufS や CsdA が属する。システイン脱硫酵素のうち、最もよく研究されてきたものとしては、3 種の異なるバクテリア由来の鉄硫黄クラスター生合成系：NIF システムの NifS、ISC システムの IscS、SUF システムの SufS があげられる。

近年、生物における鉄硫黄クラスターの補因子としての必須性に注目し、ヒトの ISC システムとは異なる、病原性微生物に多く見られる SUF システムを標的とした阻害剤の探索および、その阻害機構に基づく病原性微生物由来の感染症治療薬の開発に注目が集まっている。その一環として、システイン脱硫酵素の 2 つのタイプの違いを見分け、NifS や IscS は阻害せず、SufS のみ阻害する化合物の探索が望まれてきた。そこで、本研究では SufS、NifS の結晶に対して、化合物候補分子で構成された化合物ライブラリーをそれぞれ 1 つずつソーキングした結晶を用意し、X 線結晶構造解析を実施することで、SufS のみに結合する化合物を構造解析で確認した (図 1)。

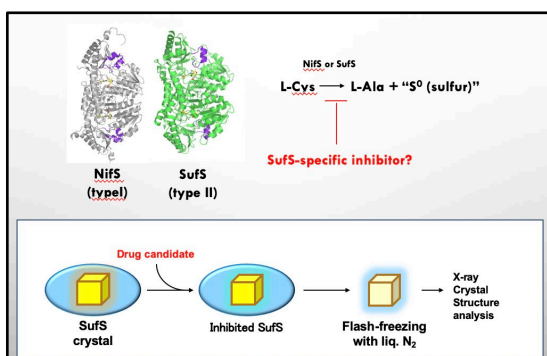


図 1 : (上) NifS(type I)と SufS(type II)システイン脱硫酵素の全体構造と L-システインからの無機硫黄取り出しの触媒反応。(下) SufS 結晶を用いたハイスループット阻害剤複合型 SufS 構造解析のスキーム。

2 実験

SufS の結晶は既報(Nakamura, *et al.*, *FEBS J.* 2020)[1]と同様の方法で作成した。化合物ライブラリーは、東京大学創薬機構から提供いただいたものを用いた。それぞれ化合物の DMSO 溶液を結晶母液に加えてソーキングを行なったのち、結晶をすくい上げ液体窒素で凍結したものを、阻害剤候補分子ソーキング結晶として X 線回折データを収集した。XDS によるデータ解析、分子置換法により初期位相決定したのち、構造精密化を Coot、Refmac5 を用いて行った。

3 結果および考察

阻害剤候補分子のうち、(2R, 3R)-3-ethoxycarbonylaziridine-2-carboxylic acid (EAC)が (図 2)、NifS には結合せず、SufS の PLP 部位に結合するような電子密度を示すことを見出した。反応速度論解析や UV-visible スペクトル解析などの詳細な阻害反応の検討結果、阻害構造は PLP の C4'位に対して、EAC の平衡状態の 1 種であるアミンがむき出しとなった状態の化学種が求核攻撃を行い、シッフ塩基を形成するとともに、aziridine 環が開いたような阻害様式を取ることを提案した[2]。

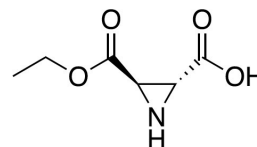


図 2. EAC の化学構造式。

謝辞

PF staff の方には X 線データ測定にて、大変お世話になりました。また東京大学創薬機構には阻害剤候補化合物をご提供いただきました。この場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

- [1] R Nakamura, *et al.*, *FEBS J.*, 287, 1138-1154, (2020).
[2] T. Fujishiro, *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.* 16, 1546-1553, (2025).

* tfujishiro@mail.saitama-u.ac.jp