

ホスミドマイシン標的酵素の立体構造

Three-dimensional structure of 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase as the target enzyme of fosmidomycin

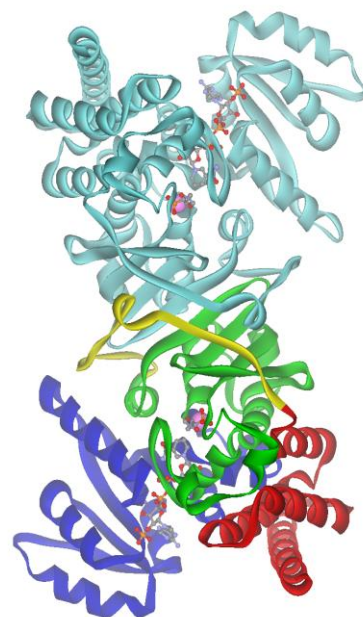
梅田知伸¹、田中信忠¹、日下部吉男¹、中西雅之²、北出幸夫³、中村和郎¹
 (¹昭和大・薬、²松山大・薬、³岐阜大・工)

近年、新規抗マalaria薬の標的として熱帯熱マalaria原虫 *Plasmodium falciparum* 由来 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase (PfDXR) が注目されている。本酵素はビタミンやホルモン等の生合成に必須な前駆体であるテルペノイド化合物の合成経路（非メバロン酸経路）中の酵素である。非メバロン酸経路の阻害は、マalaria原虫に対して致死的效果を与えることが報告されている (Jomaa *et al.*, *Science* **285**, 1573 (1999))。なおかつ、同経路はヒトには存在しない代謝経路であるため、抗マalaria薬の格好の標的である。我々は、同経路 2 番目の酵素である PfDXR 選択的阻害剤のデザインへ向けた有用な手がかりを得るため、同酵素に関し、阻害剤フリーの 3 成分 (PfDXR-NADPH-Mn²⁺) 複合体、及び阻害剤を含む 4 成分 (PfDXR-NADPH-Mg²⁺-fosmidomycin or FR-900098) 複合体の結晶化[1]・立体構造解析[2]を行った。

PfDXR はホモダイマーを形成し、各々のサブユニットは 3 つのドメイン（補酵素結合ドメイン、触媒ドメイン、C 末ドメイン）から成り、全体構造は他の種由来の DXR の構造と基本的に類似していた。しかし、複合体の構造比較並びに既報の阻害剤に関する構造活性相関データから、阻害剤認識における PfDXR 分子の柔軟性の重要性和酵素への結合における阻害剤酸素原子のシス配置の重要性が示唆された。

[1] Umeda *et al.*, *Acta F* **66**, 330 (2010).

[2] Umeda *et al.*, submitted.



4 成分複合体 PfDXR の全体構造