アセト乳酸合成酵素-農薬複合体のX線結晶構造解析

○佐藤匡史、田中良樹、Simon Miller、 西ヶ谷有輝

株式会社アグロデザイン・スタジオ

AgroDesign Studios

アセト乳酸合成酵素 ALS を標的とした除草剤

分岐鎖アミノ酸の合成

アミノ酸
セリン・システイン・アラニン

↓

ピルビン酸

↓

Aceto Lactate Synthase
アセト乳酸合成酵素

↓

アセト乳酸

↓

分岐鎖アミノ酸
バリン・ロイシン

植物に特有な酵素

- 阻害剤の動物毒性リスクが少ない-

バリン・ロイシンを

合成可能

合成できない
（必須アミノ酸）

https://ja.wikipedia.org/wiki/雑草

https://en.wikipedia.org/wiki/Cattle

標的として実績あり

- 40種以上の既存薬-

1970年代から市販

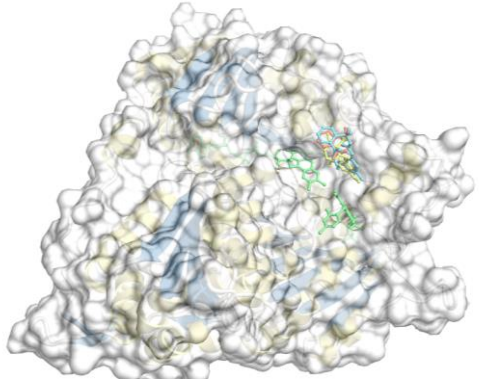
薬剤抵抗性雑草が問題

- 新規骨格の薬剤ニーズ -

https://ja.wikipedia.org/wiki/雑草

結晶構造が既知

- 構造ベース創薬が可能 -



PDB：シロイヌナズナ-ALS複合体構造（13剤）

ALSと既存薬の特徴

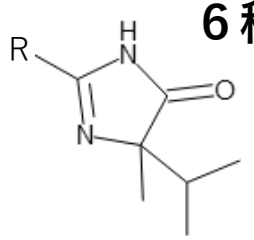
ALS構造の特徴

- 二量体界面に活性中心
- 幅広いポケット
- 補酵素が結合

既存薬の特徴

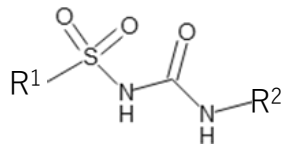
- 阻害剤基本骨格は二種類

6 種

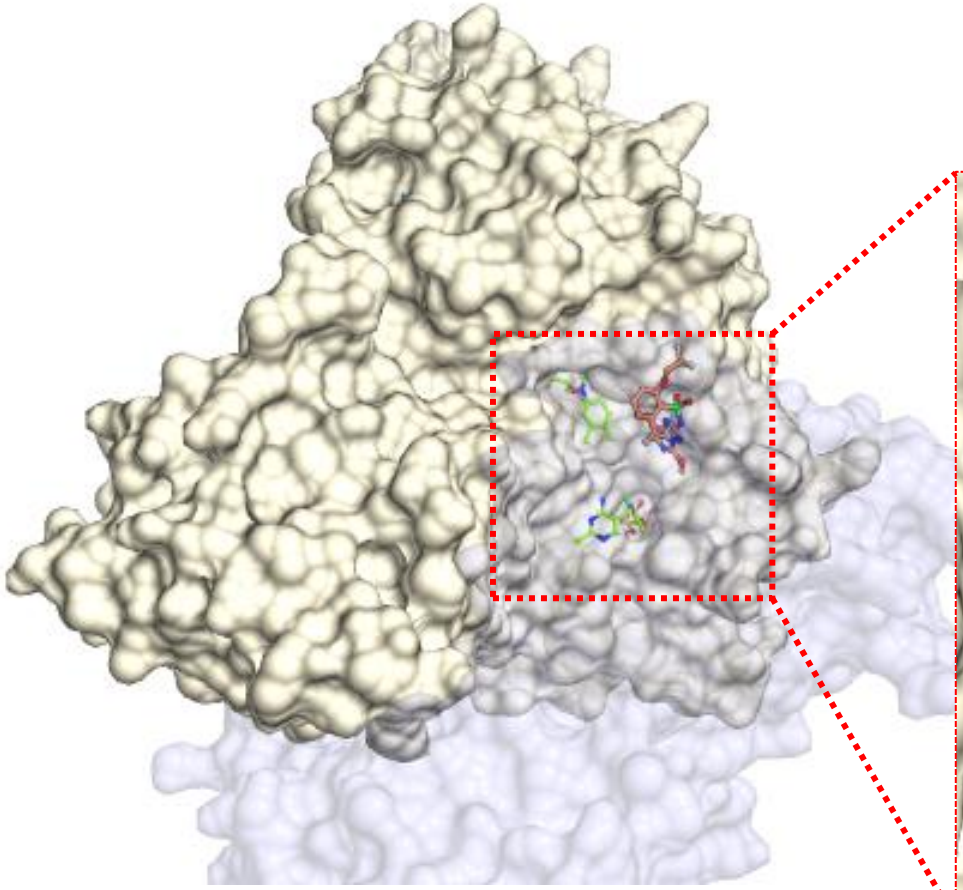


イミダゾリノン系

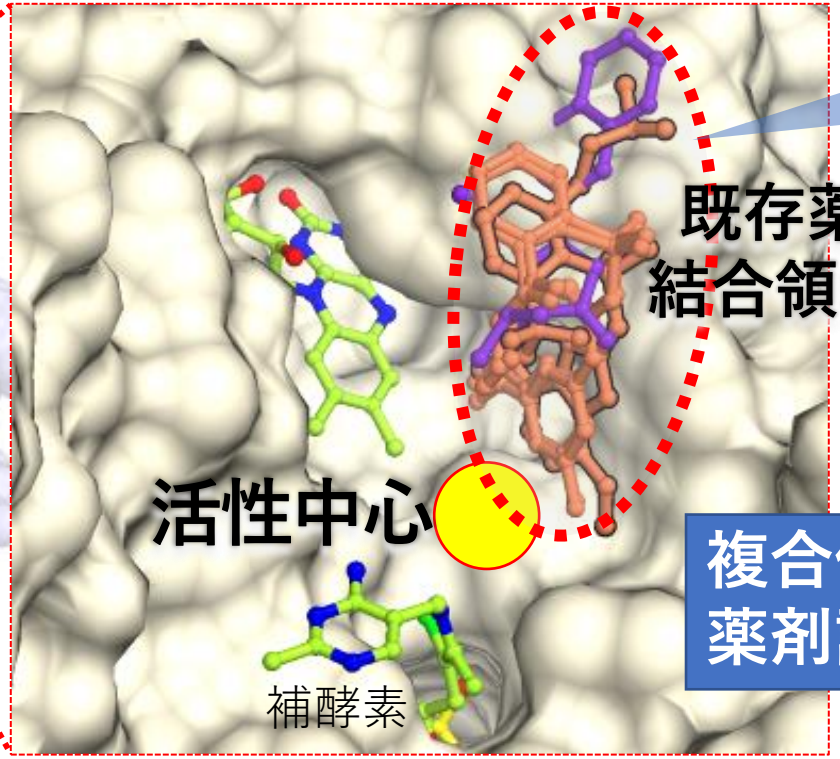
39種



スルホニルウレア系



Arabidopsis thaliana ALS： PDB 5WJ1等



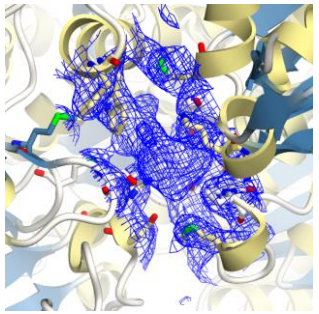
PDB構造13種
全て同じ結合領域

複合体構造が多ければ
薬剤設計がより正確に

リード化合物創出

結晶構造解析

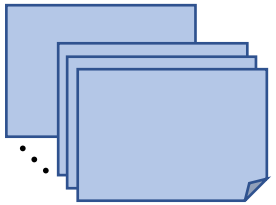
ハイスループット
複合体構造解析



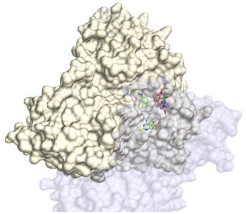
既知複合体：13種
未知複合体：約40種

大規模*in silico*スクリーニング

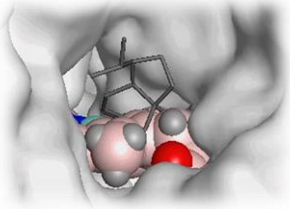
スーパーコンピューター解析



×

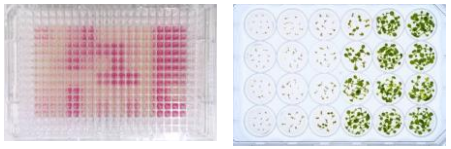


市販化合物DB　ALS結晶構造



リード最適化

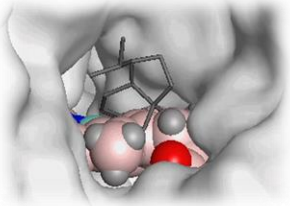
in vitro 試験
in vivo 試験



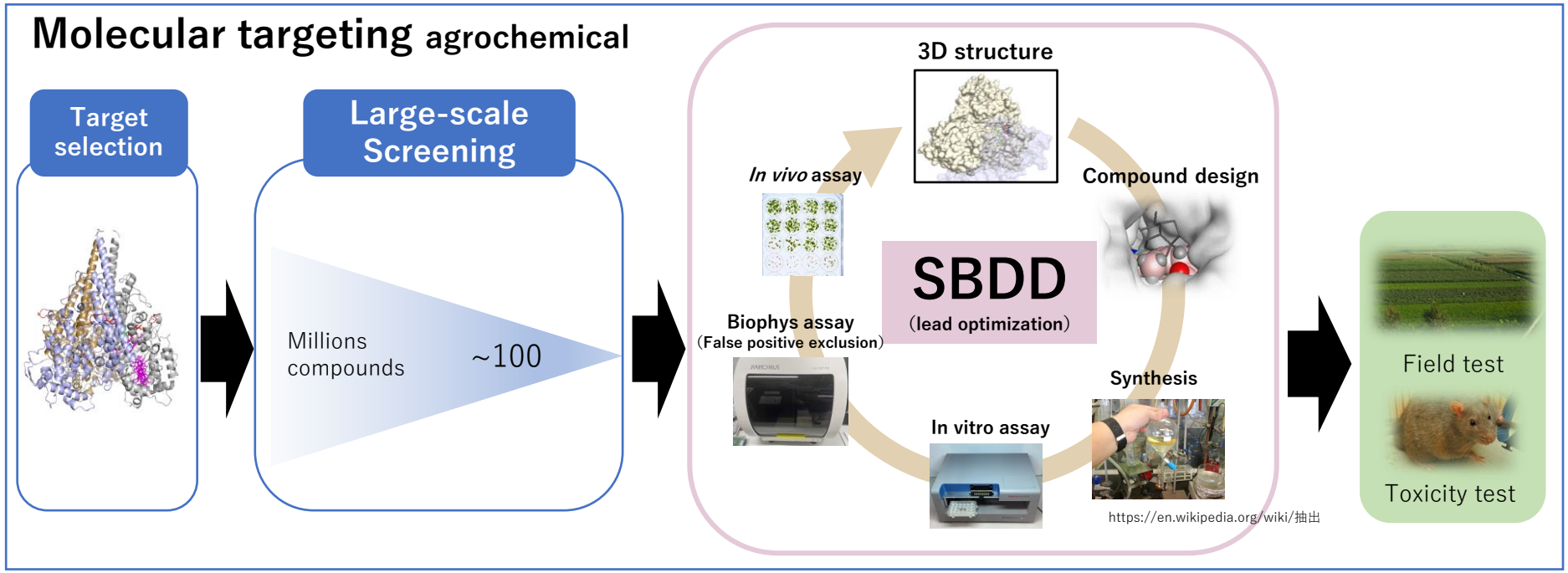
化学合成

https://en.wikipedia.org/wiki/抽出

シミュレーション



次世代型の農薬『分子標的農薬』

https://en.wikipedia.org/wiki/Farm

https://en.wikipedia.org/wiki/Rat