

Click Chemistry and T3SS Inhibition: Mechanistic Insights into Targeted Anti-Infective Strategies

Chimie clic et inhibition du T3SS : perspectives mécanistiques sur les stratégies anti-infectieuses ciblées

Nhu Nguyen^{1*}, Christopher Boddy¹

1. University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

*Corresponding author. Email: nnguy029@uottawa.ca

Abstract | Résumé

Antimicrobial resistance is a leading cause of death worldwide and only expected to worsen in the coming years. New antimicrobial drugs with new mechanisms of action are desperately needed to address this problem. The Type III Secretion System (T3SS) is a promising new drug target due to its critical role in several bacterial infections including chlamydia, diarrheal disease, plague, and lung infections in cystic fibrosis. The T3SS is a megadalton protein complex in the shape of a syringe that secretes pathogen proteins into the host cell, facilitating the invasion and colonization of the host. Small molecules with T3SS-disrupting activity would block infection without killing the pathogen, making them a promising new class of anti-virulence drugs. A recent high-throughput cell-based screen has identified one of the first compounds known to strongly inhibit T3SS activity. The inhibition is indirect with C5 treatment inducing a 3 to 57 fold downregulation of expression of genes encoding the T3SS. However, the mechanism of downregulation has remained elusive. Click chemistry is a synthetic strategy that relies on a class of highly efficient, selective, and reliable reactions to join smaller molecular building blocks together. A Noble Prize-winning example was the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition in Chemistry in 2022. Click or bio-orthogonal approaches synchronizes with the Type 3 Secretion System (T3SS) as it reduces the T3SS effector since they allow site-specific, minimal, and non-disruptive tagging of proteins with small chemical handles, such as azide, alkyne, strained alkyne and alkene. After incorporation of the handle, a second step called “click ligation” occurs, therefore, this two-step approach preserves the native function better than direct fusion of bulky tags. Instead of killing bacteria, small molecules can be designed to inhibit T3SS function, blocking the pathogen’s ability to evade the immune system. By designing a narrow spectrum of drugs, this can disarm pathogens with lower resistance pressure.

La résistance antibiotique est une cause principale de la mort mondialement et est prévue à s'aggraver dans les années à venir. De nouveaux médicaments avec des nouveaux mécanismes d'action sont nécessaires pour adresser ce problème. Le système de sécrétion de type III (SST3) est une nouvelle cible médicamenteuse prometteuse en raison de son rôle essentiel dans plusieurs infections bactériennes, notamment la chlamydia, les maladies diarrhéiques, la peste et les infections pulmonaires associées à la fibrose kystique. Le SST3 est un complexe protéique de l'ordre du mégadalton, en forme de seringue, qui sécrète des protéines pathogènes dans la cellule hôte, facilitant l'invasion et la colonisation de l'hôte. Des petites molécules capables de perturber le SST3 bloqueraient l'infection sans tuer le pathogène, ce qui en fait une nouvelle classe prometteuse de médicaments anti-virulence. Un récent criblage à haut débit basé sur des cellules a identifié l'un des premiers composés connus pour inhiber fortement l'activité du T3SS. Cette inhibition est indirecte, le traitement par C5 induisant une diminution de 3 à 57 fois de l'expression des gènes codant pour le SST3. Toutefois, le mécanisme de cette diminution d'expression reste inconnu. La chimie click est une stratégie de synthèse reposant sur une classe de réactions hautement efficaces, sélectives et fiables permettant d'assembler de plus petites briques moléculaires. Un exemple récompensé par le prix Nobel en chimie en 2022 est la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre. Les approches de type click ou bio-orthogonales s'alignent avec le système de sécrétion de type III (SST3) en permettant un marquage spécifique, minimal et non perturbateur des protéines à l'aide de petites fonctions chimiques, telles que l'azoture, l'alcyne, l'alcyne contraint et l'alcène. Après l'incorporation de ce groupe fonctionnel, une seconde étape appelée « ligation click » a lieu, alors, cette approche en deux étapes préserve donc mieux la fonction native que la fusion directe de marqueurs volumineux. Plutôt que de tuer les bactéries, des petites molécules peuvent être conçues pour inhiber la fonction du SST3, bloquant ainsi la capacité du pathogène à échapper au système immunitaire. En concevant des médicaments à spectre étroit, il est possible de désactiver les pathogènes tout en exerçant une pression de résistance plus faible.