

タンパク質構造から挑む呼吸鎖酵素の 活性制御と創薬展開

国立循環器病研究センター分子薬理部
新谷泰範

■ イントロ

■ チトクロムCオキシダーゼ(CcO)阻害剤と 阻害メカニズム解析

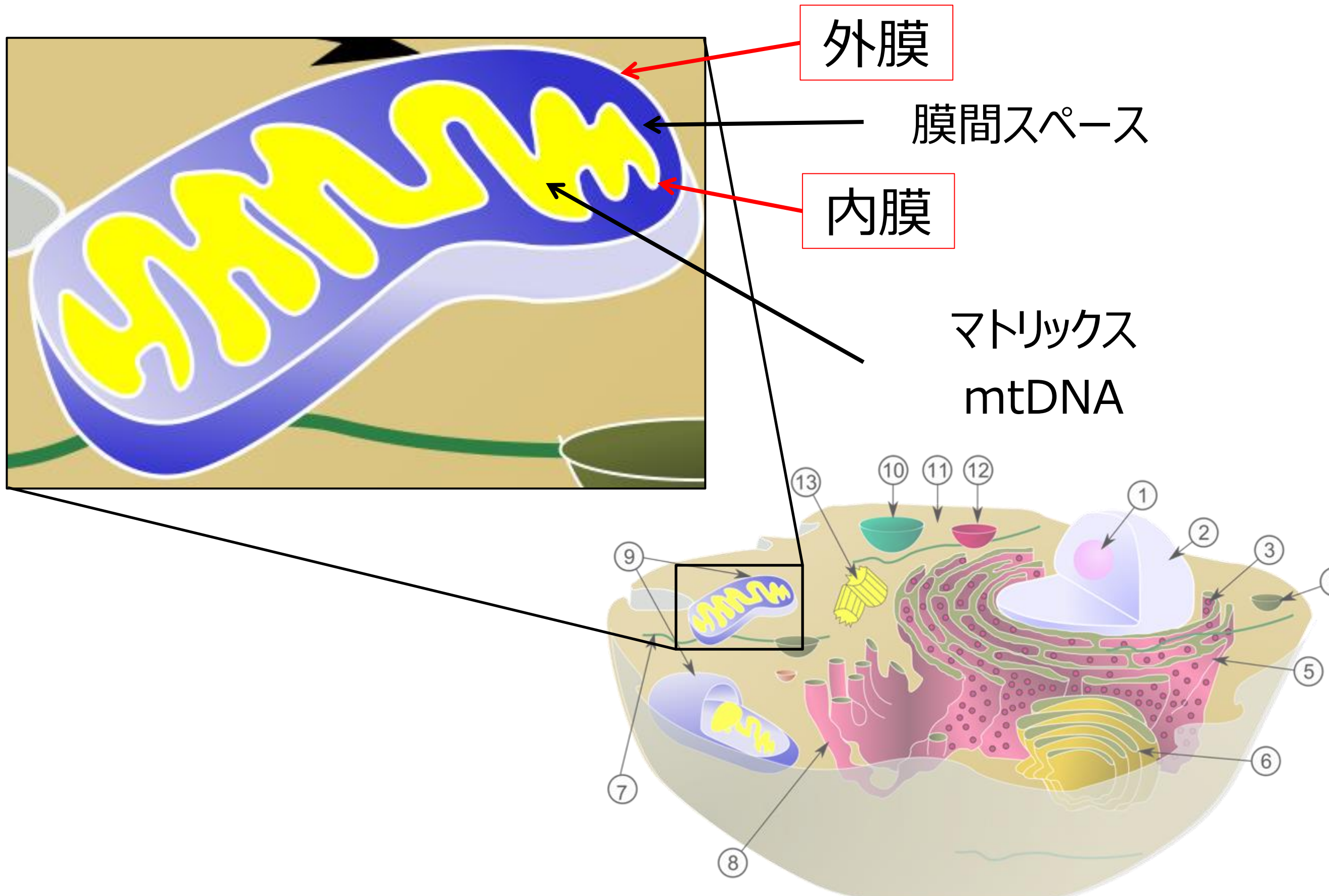
■ オキシダーゼ阻害剤の創薬展開

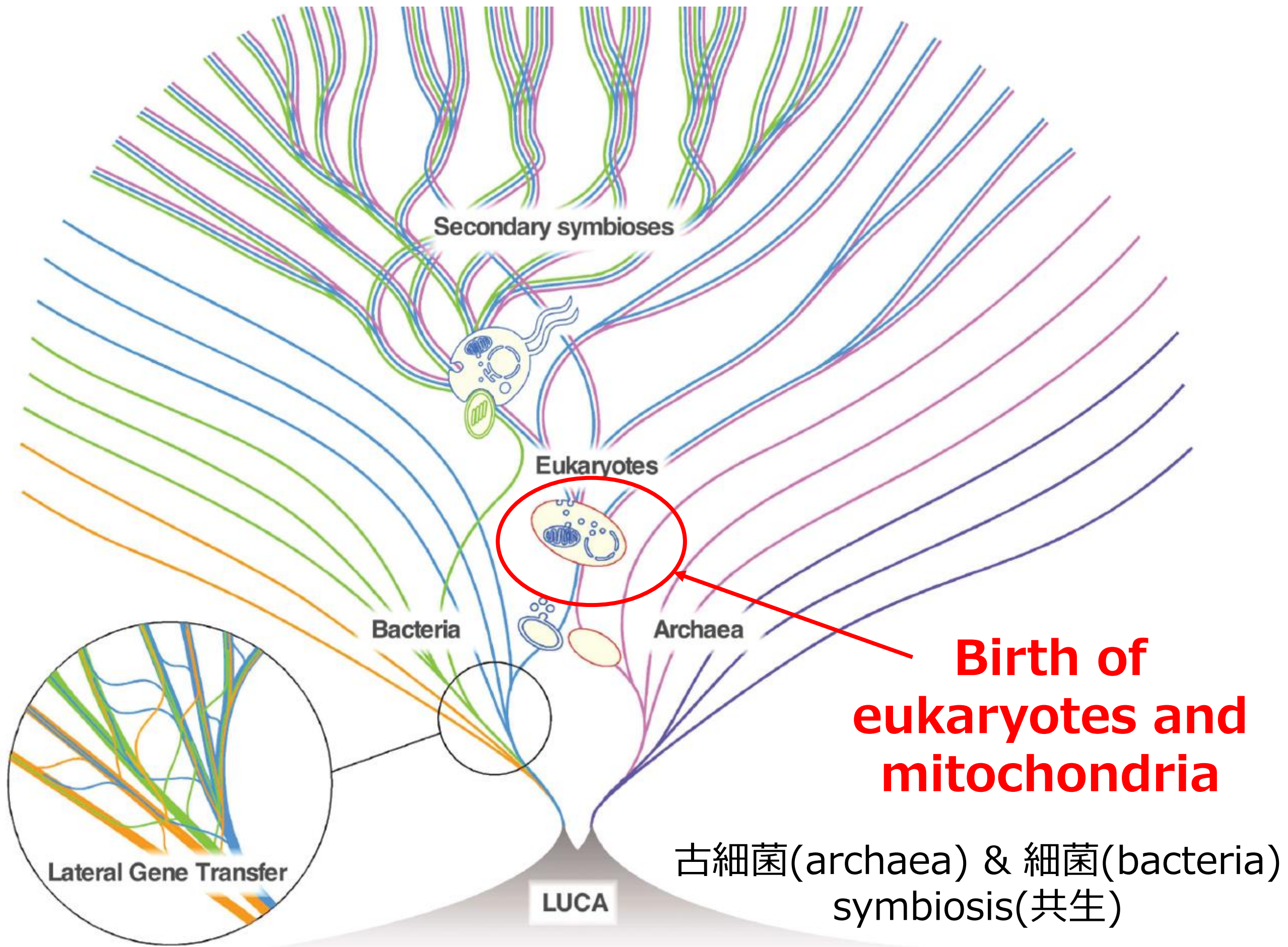
■ イントロ

■ チトクロムCオキシダーゼ(CcO)阻害剤と
阻害メカニズム解析

■ オキシダーゼ阻害剤の創薬展開

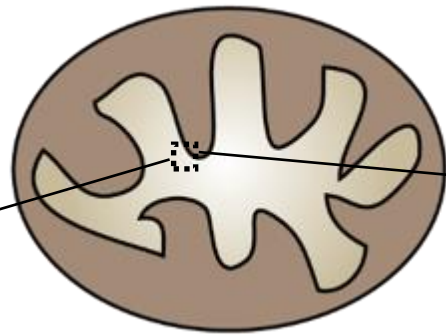
ミトコンドリアの構造





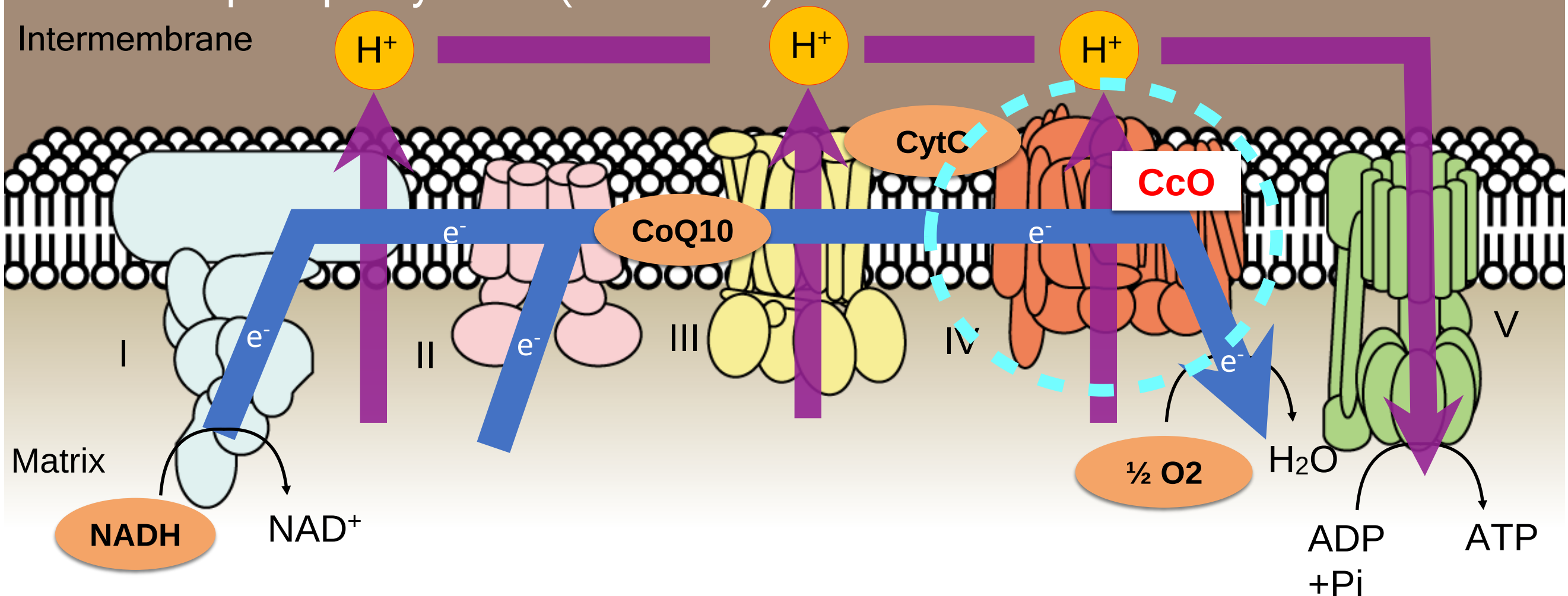
Mitochondrial ATP production system

Mitochondria

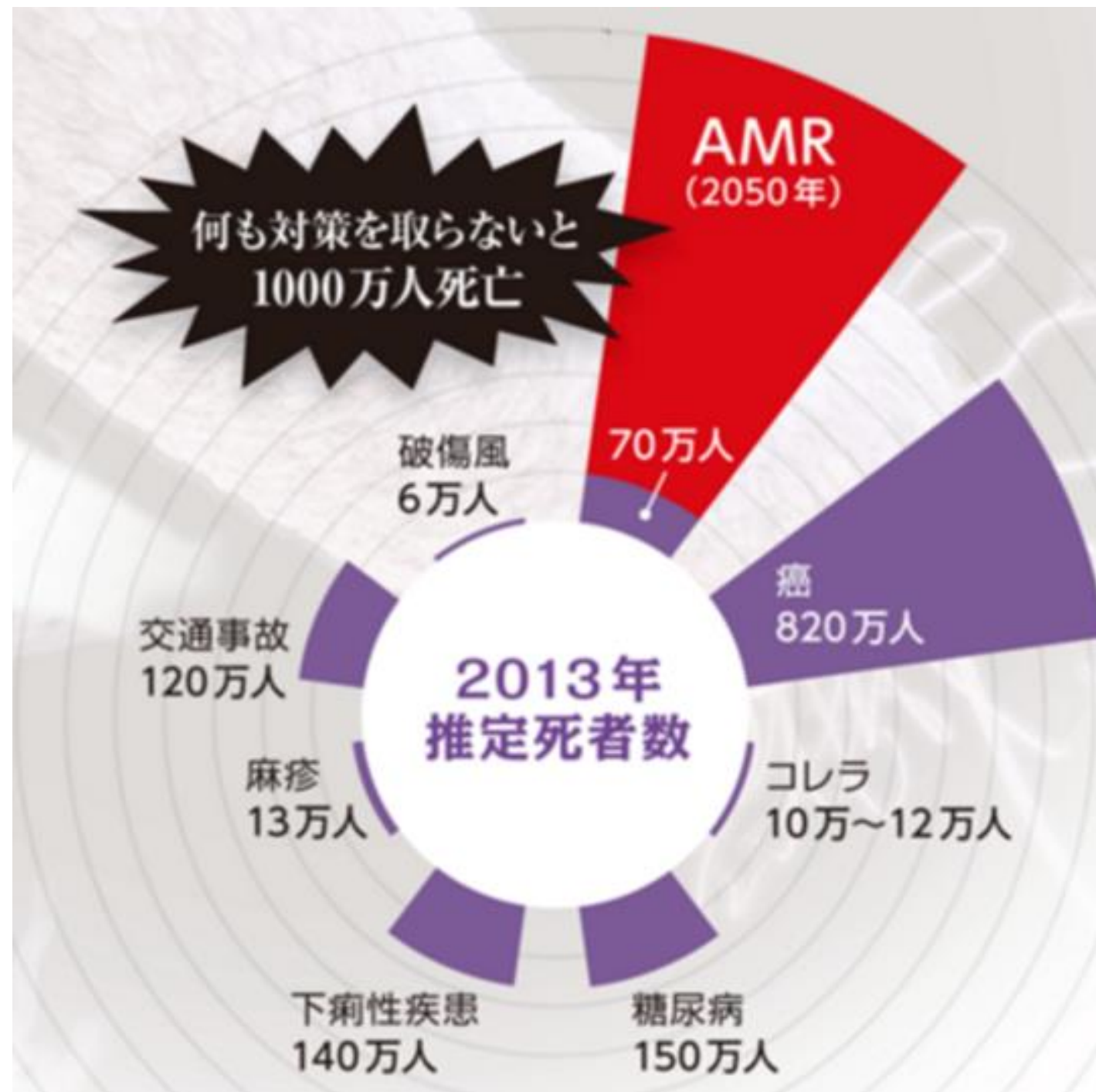


Oxidative phosphorylation (OXPHOS)

Intermembrane



Antimicrobial Resistance



新規メカニズムにもとづく抗菌剤開発の必要

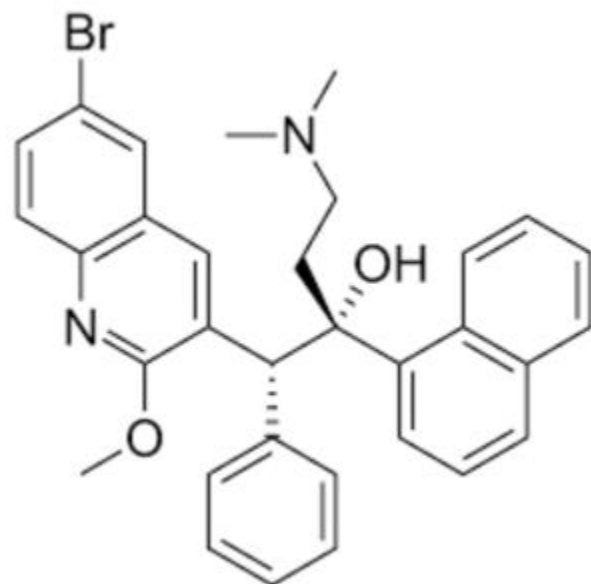
Bacterial respiratory chain is a novel target

ATP synthase

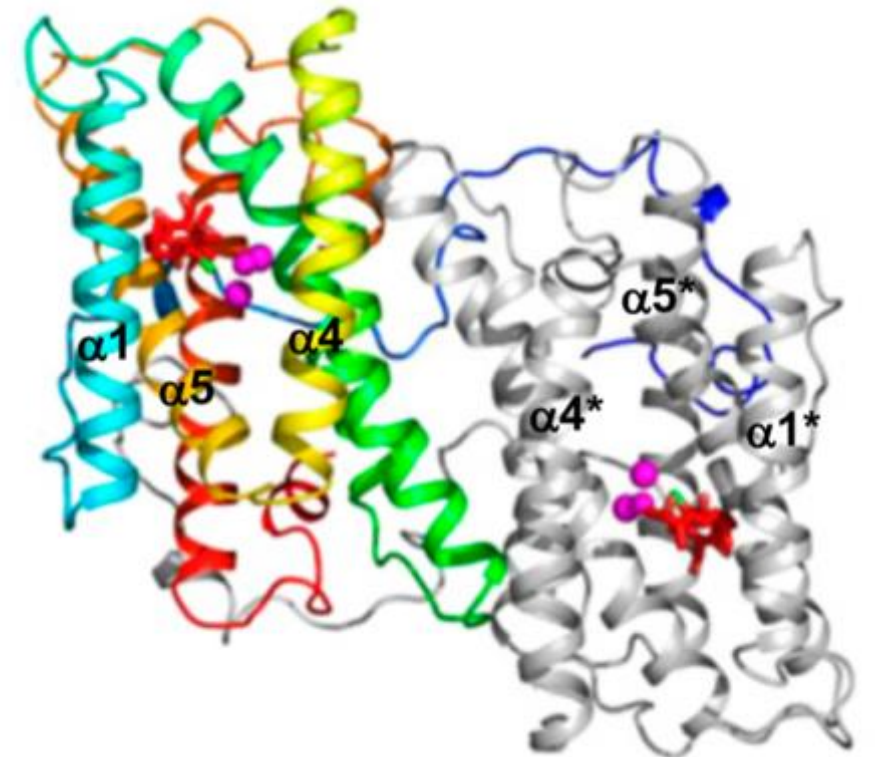
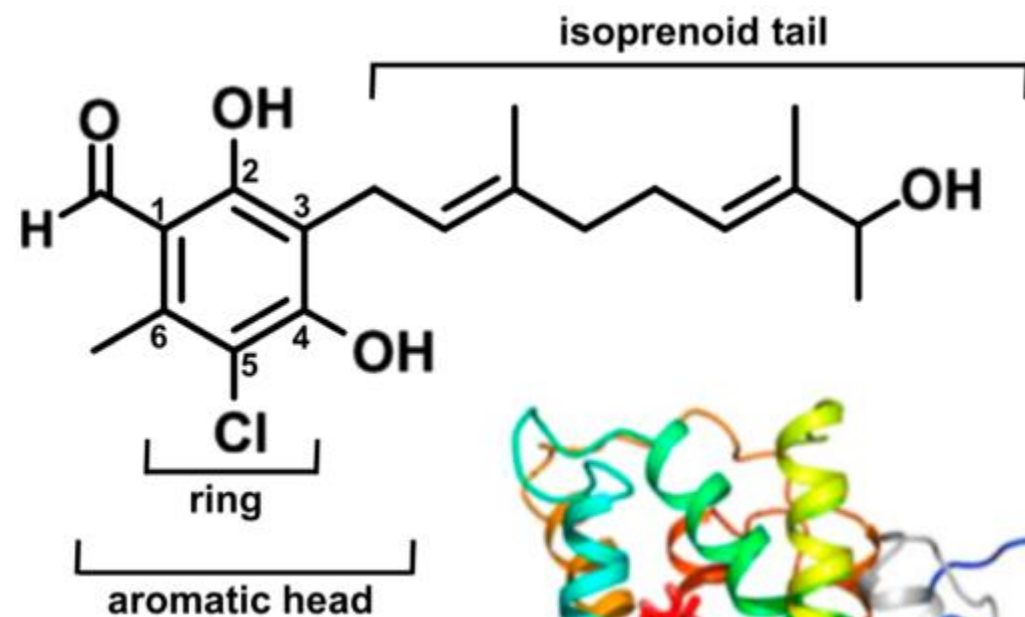
Alternative terminal oxidase

Ascofuranone

 **Sirturo**
bedaquiline



Science. 2005;307:223-

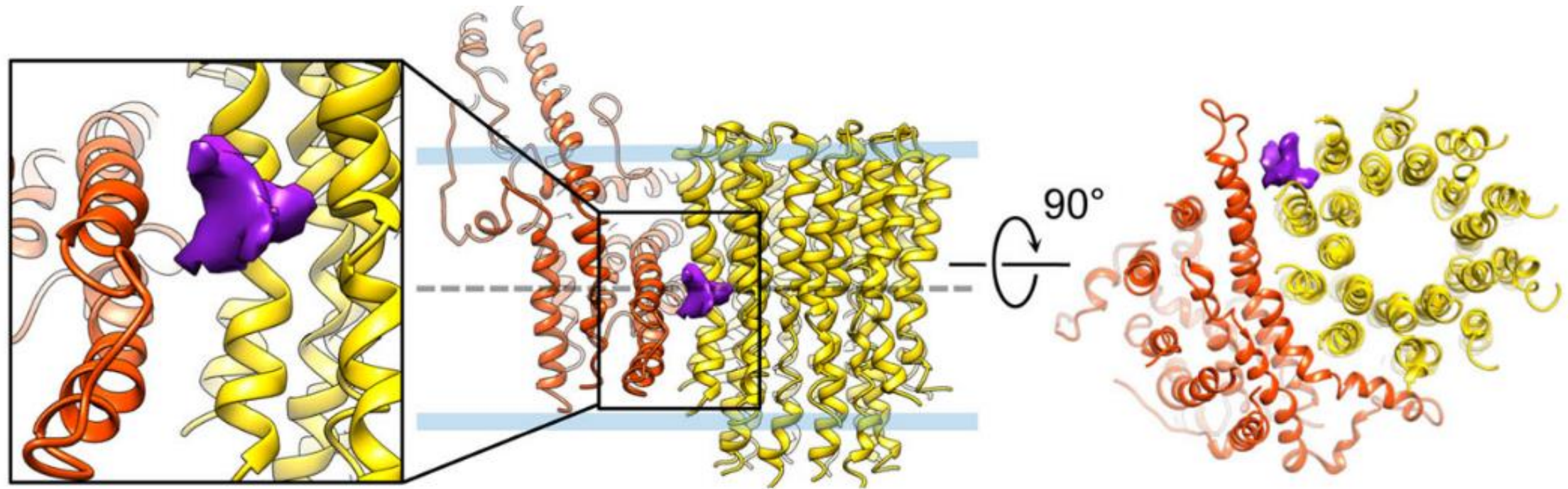


PNAS. 2013;110:4580-

Bacterial respiratory chain is a novel target, but,,,,,

ATP synthase inhibitor

Bedaquiline to yeast ATP synthase



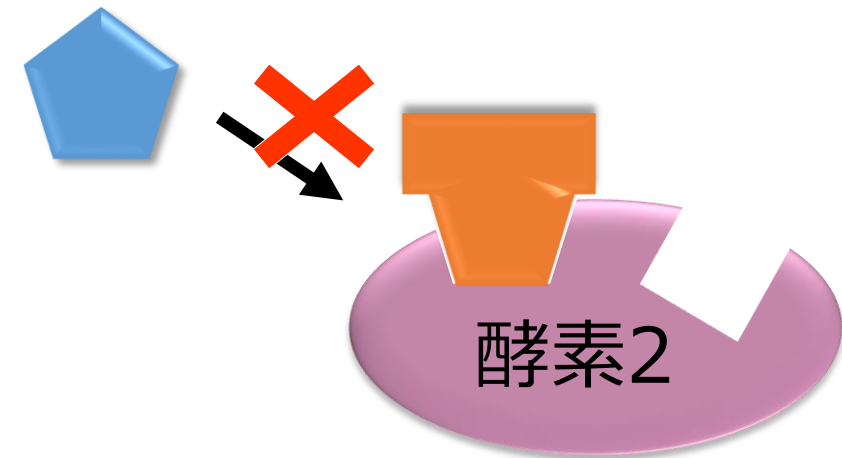
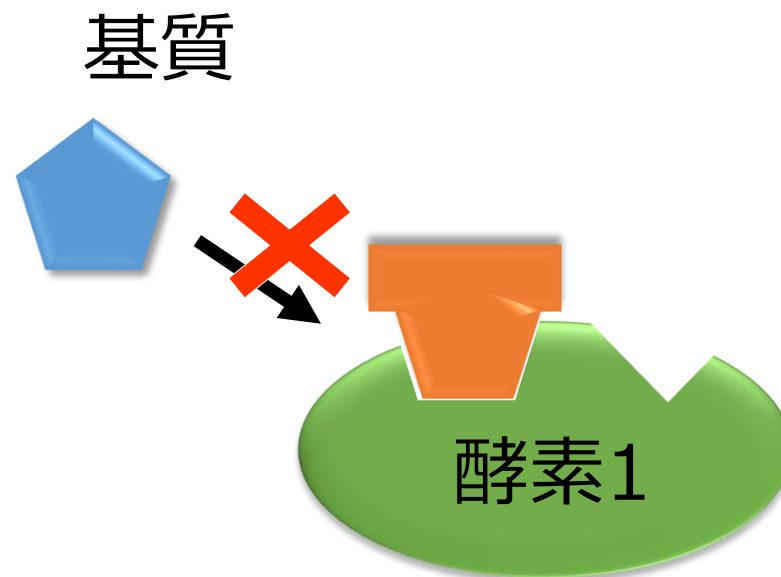
Communication Biology. 2020;3:1-

**Conserved core structure
Challenging target !**

構造解析をいかしたアロステリック創薬

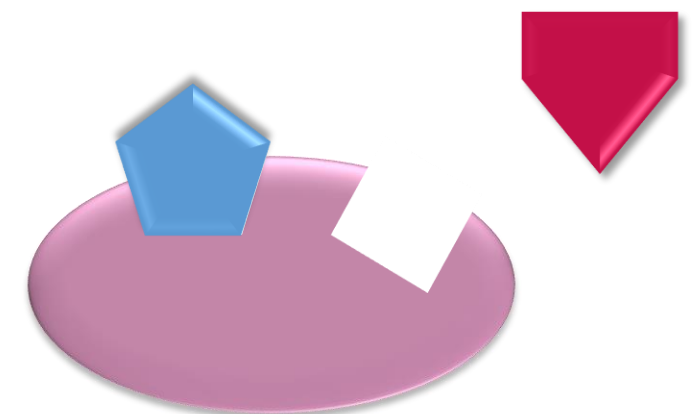
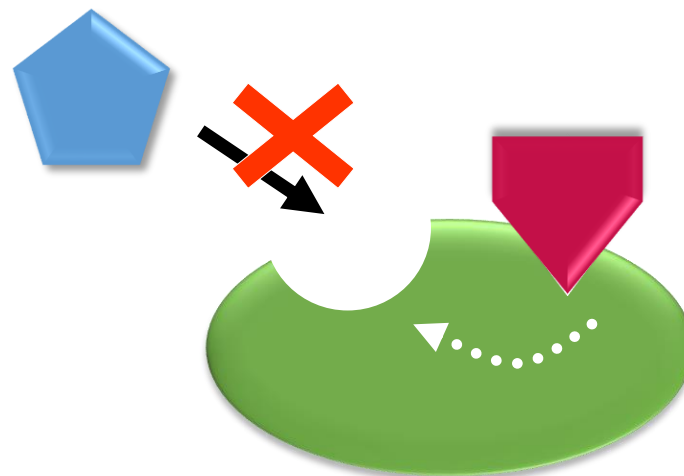
従来医薬品

競合阻害剤



アロステリック 医薬品

アロステリック阻害剤

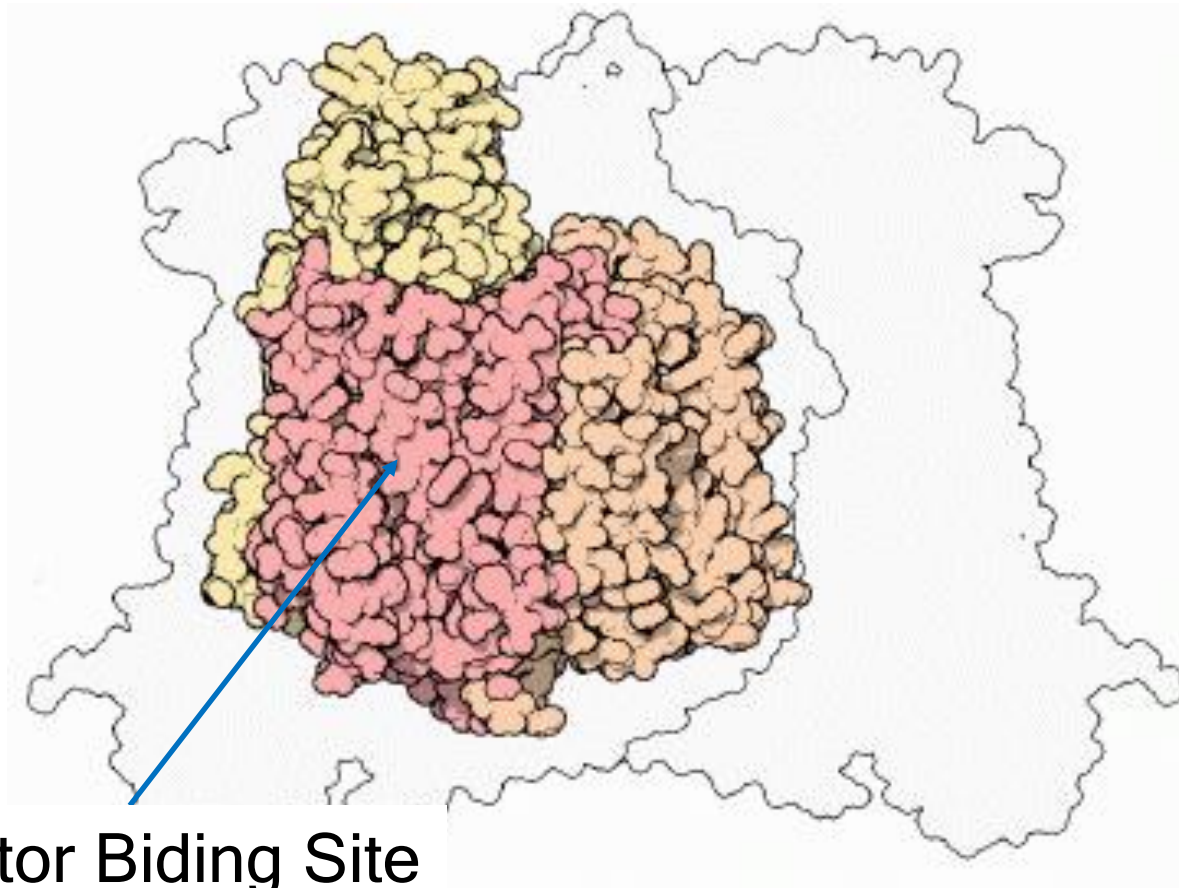


特異性が高く、副作用のリスクが少ない
→ 創薬ターゲットとして有利

膜タンパク質のアロステリックサイトの探索はそんなに簡単ではない

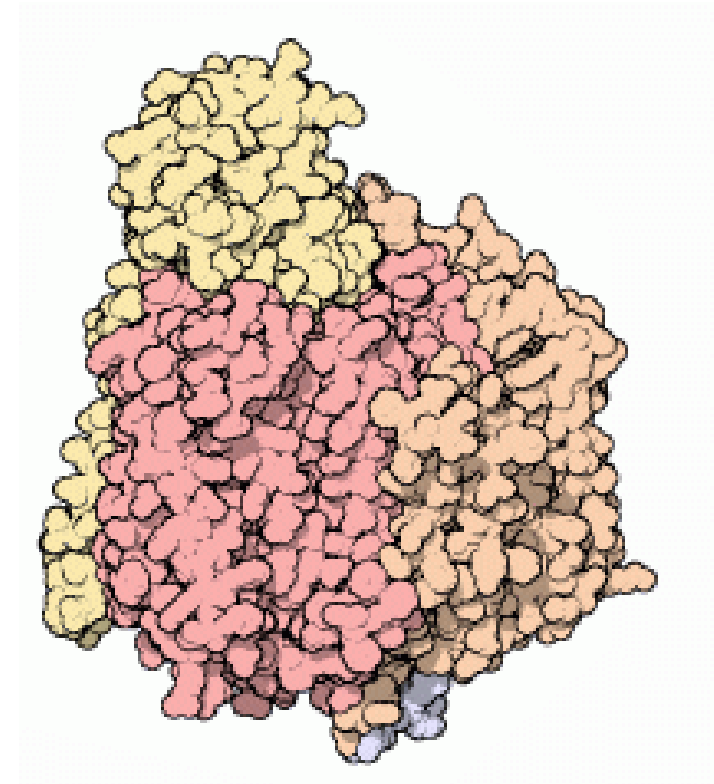
Similarity of Mitochondrial and Bacterial CcO

Mitochondrial CcO



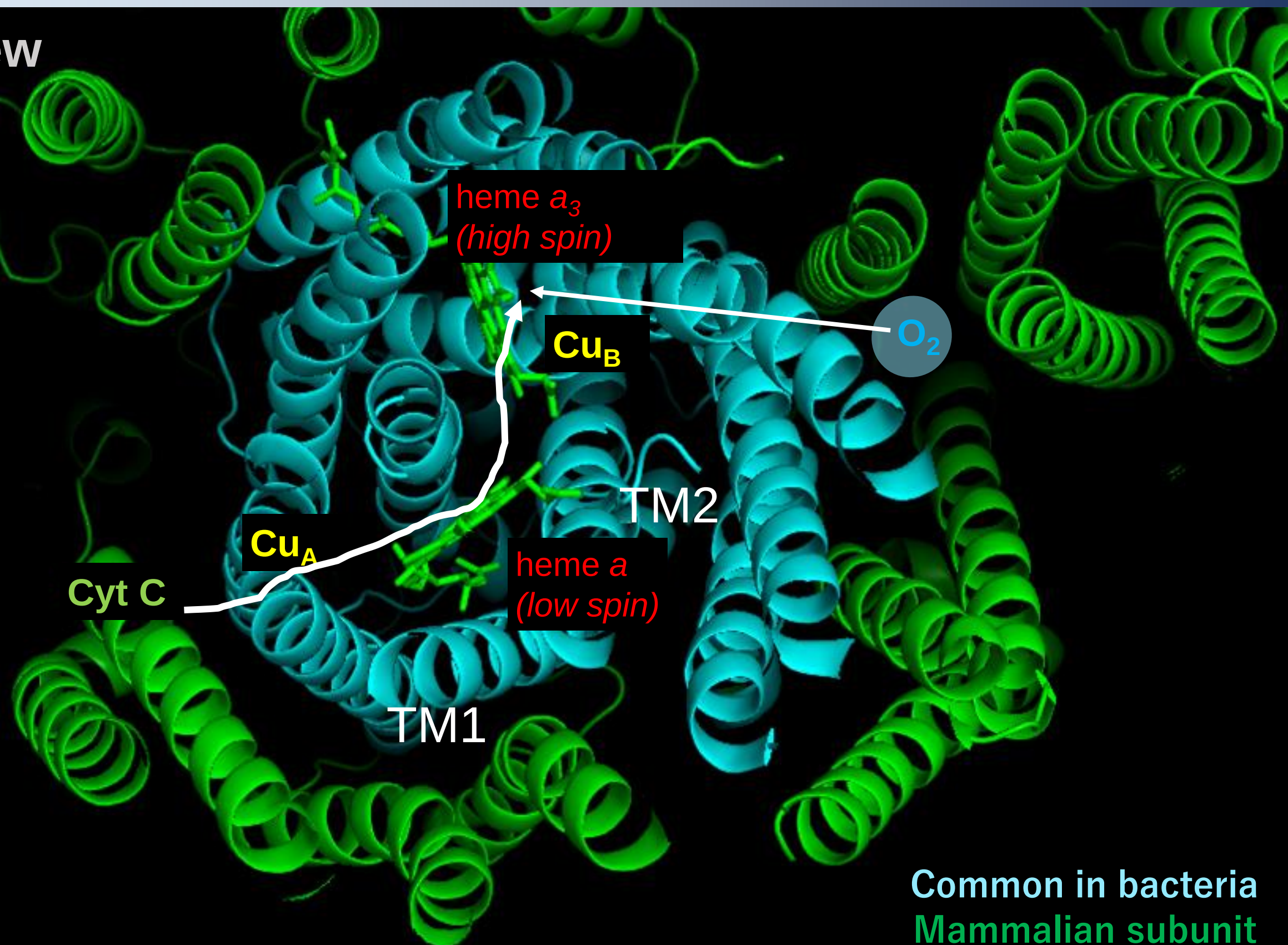
Inhibitor Binding Site

E. coli
bo3 Ubiquinol oxidase (UqO)



Mammalian CcO consists of 13 subunits, but mtDNA only encodes sub I-III

➤ Top view



■ イントロ

■ チトクロムCオキシダーゼ(CcO)阻害剤と 阻害メカニズム解析

■ オキシダーゼ阻害剤の創薬展開



西田優也

What is the inhibitory mechanism ?

Molecular dynamics (MD) simulation

captures conformational ensembles from a crystal structure.

 **O₂ pathway become narrower**

つくば大学CCS（森田先生、原田先生、重田先生）
神奈川工大学（神谷先生）との共同研究

Resonance Raman spectroscopy

detects fine structure that cannot be assessed by crystallography.

 **Reoxidation of the reduced heme a_3 was inhibited.**

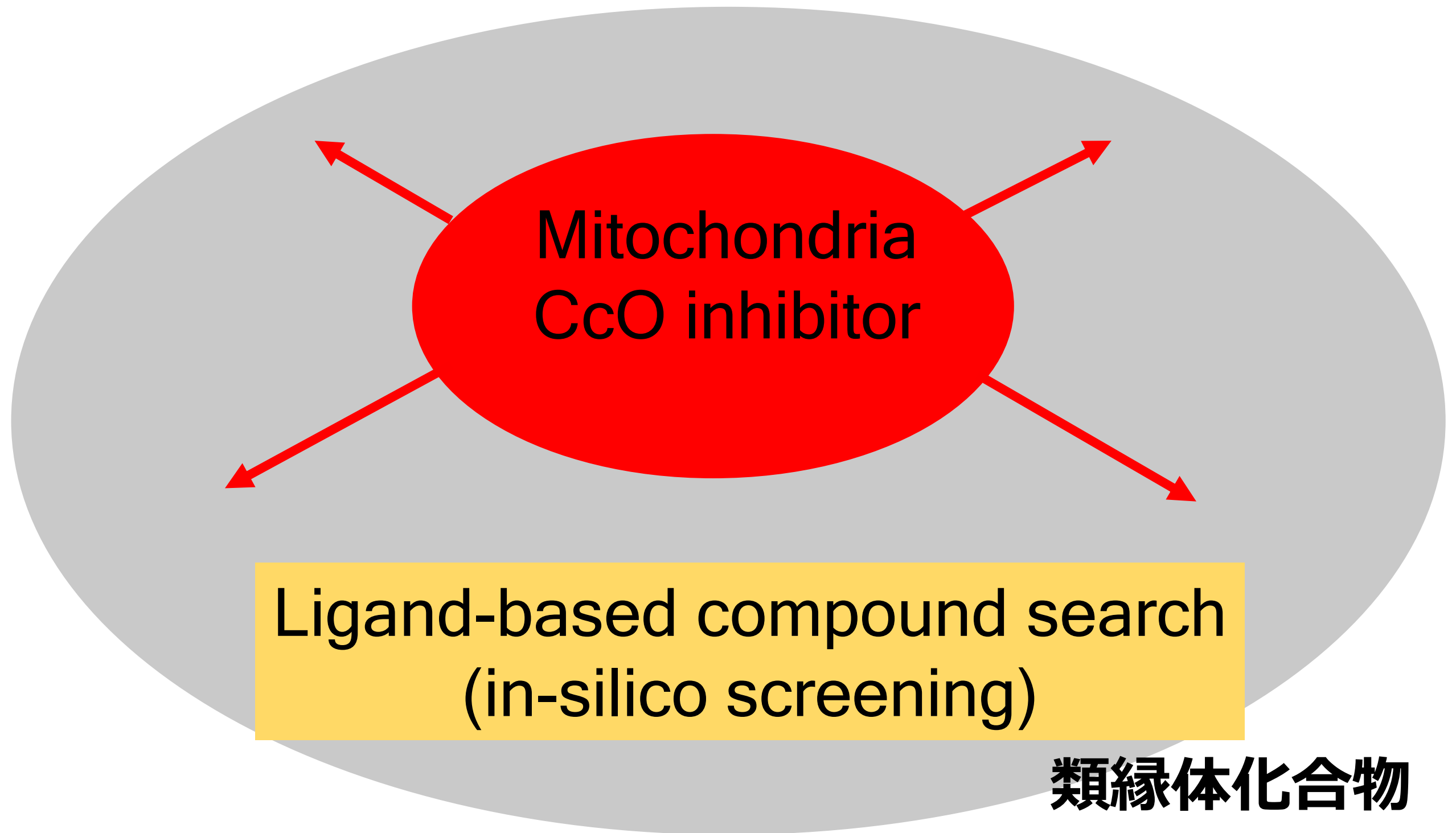
兵庫県立大学（柳澤、久保先生）との共同研究

■ イントロ

■ チトクロムCオキシダーゼ(CcO)阻害剤と 阻害メカニズム解析

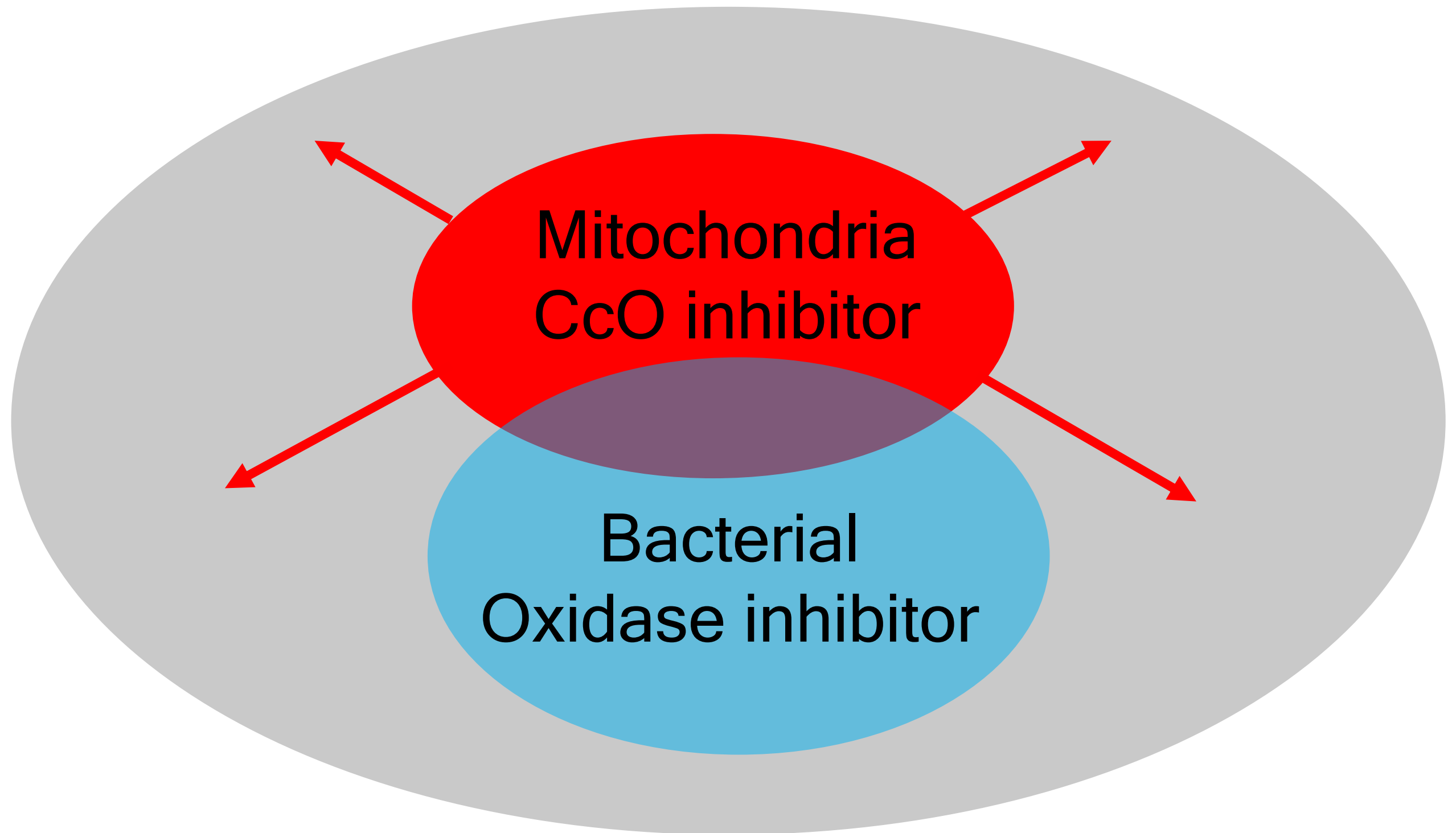
■ オキシダーゼ阻害剤の創薬展開

Distinct surface of the allosteric pocket for oxidase inhibition

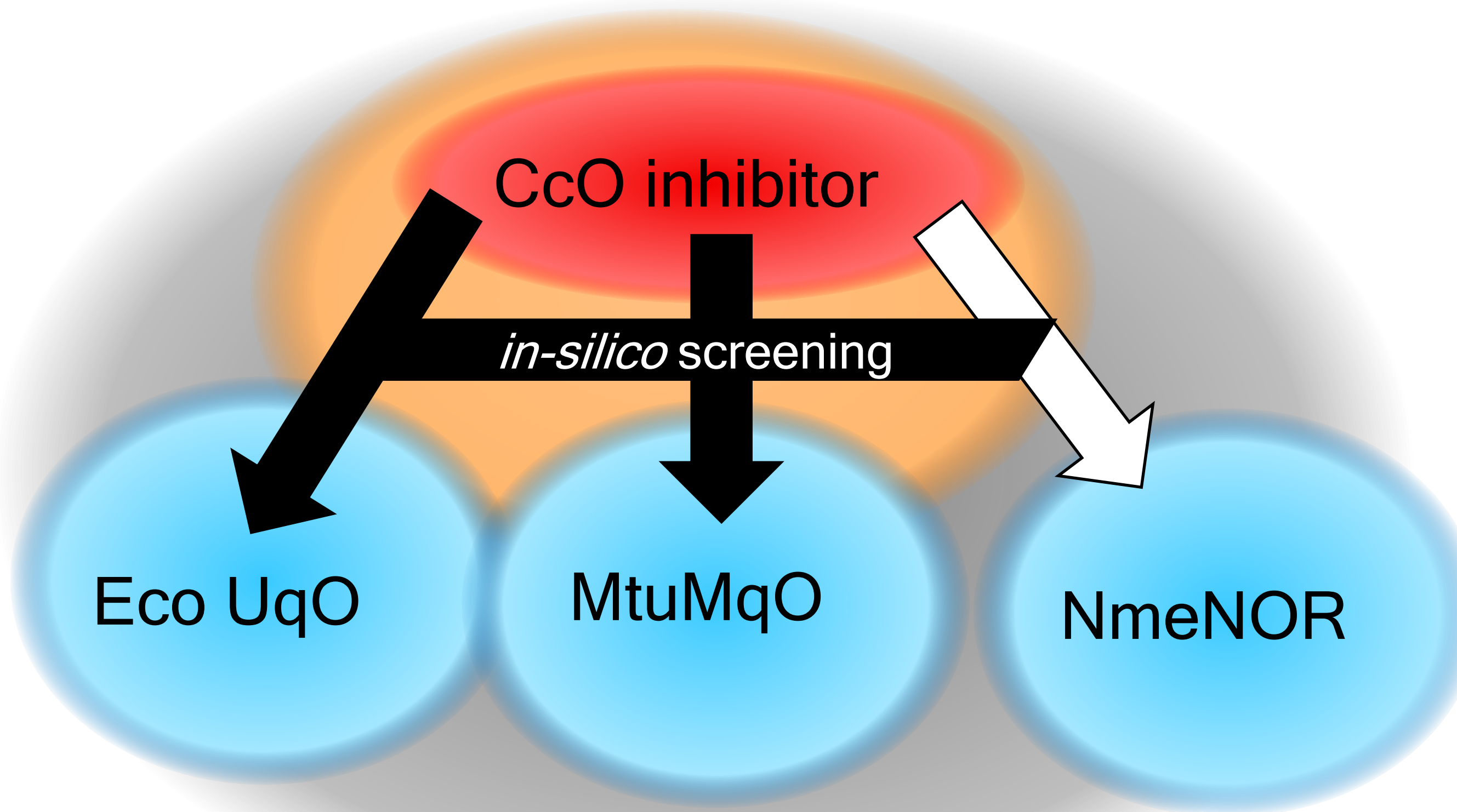


類縁体化合物
434

Distinct surface of the allosteric pocket for oxidase inhibition



Conserved allostery into several Antibiotics



謝辞



国循 分子薬理部

西田優也
長尾壮将
中林千紗
Tasneem Qaqorh
山崎悟、矢澤一生
高橋佑典、E. Elrefaei

大阪大学

高島成二
岩本峻

千葉大学

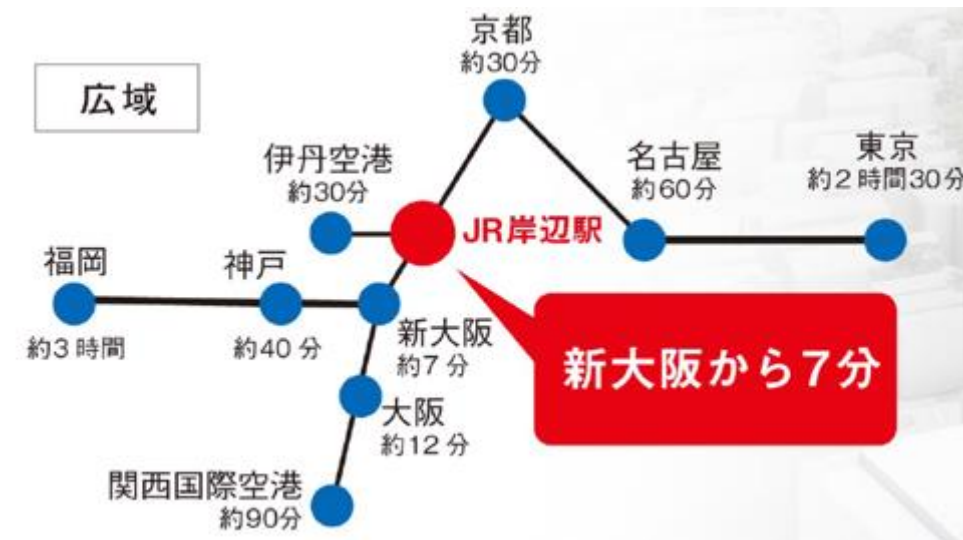
村田武士
小笠原諭

Univ. of Illinois

Robert Gennis

理化学研究所

本間光貴
幸瞳
重松秀樹



筑波大学

森田陸離
原田隆平
重田育照

兵庫県立大学

吉川信也
月原富武
新澤恭子
久保稔
柳澤幸子
城宜嗣
當舎武彦
村本和優

神奈川工大

神谷克政

KEK

安達成彦
川崎政人

長崎大学

北潔
ダニエル健
稲岡



国立循環器病研究センター分子薬理部
<https://ncvc-molpharm.jp/>