

レドックス調節パスウェイ酵素群の立体構造解析と創薬(5)

Development of anti-trypanosome drugs targeting nucleotides biosynthesis and red-ox regulatory pathways(5)

○志波智生¹, 城戸康年¹, 稲岡ダニエル健¹, Emmanuel Oluwadare Balogun¹,
坂元君年¹, 奈良武司², 青木孝², 本間光貴³, 田仲昭子³, 井上将行⁴, 松岡茂⁴,
Anthony Moore⁵, 齋本博之⁶, 原田繁春⁷, 北潔¹

1 東大・院・医・生物医化学, 2 順天堂大・医, 3 理研・応用生物, 4 東大・院・薬,
5 Univ. of Sussex, 6 鳥取大学・院・工, 7 京都工繊大・院・工科・応生

Trypanosoma brucei はヒトにはアフリカ睡眠病を、家畜にはナガナを引き起こしアフリカ大陸諸国の発展を妨げている。また、特効薬がないため、新規薬剤の開発が望まれている。宿主中では、本原虫の ATP 合成には原虫のミトコンドリア内膜中に存在する Trypanosome Alternative Oxidase (TAO) が重要な役割を果たしている。本研究では、膜表在型二核鉄蛋白質である TAO の構造・機能相関を解明するとともに、阻害剤の結合様式を明らかにすることによってより優れた阻害剤の論理的設計を目指して TAO の X 線結晶構造解析を行った。TAO の結晶の位相決定は、TAO 中の二核鉄原子の異常分散効果を利用した単波長異常分散法 (SAD 法) で行ない (3.2 Å 分解能, PF-BL-17A)、2.85 Å 分解能で精密化した立体構造を得ることができた。TAO は 6 本の α -ヘリックスから構成され、そのうちバンドル構造を形成している 4 本のヘリックス中に存在するグルタミン酸残基が二核鉄に配位していた。また、TAO の分子表面には疎水性アミノ酸残基が集中しているところがあり、そこが膜結合領域と考えられる。さらに、阻害剤との複合体の構造を 2.6 Å 分解能で明らかにした。阻害剤は、二核鉄の近くに結合し、近傍のアミノ酸残基と水素結合及び疎水性相互作用を形成することによって認識されていた。