

## 2.3.10 研究分野:生物機能制御化学

構成員:	教授	三芳 秀人
	助教	安部 真人
	助教	村井 正俊
	大学院修士課程	12名
	専攻4回生	4名

### A. 研究活動 (2009.4~2010.3)

#### A-1. 研究概要

##### a) ミトコンドリア複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究

プロトン輸送性 NADH- ユビキノン酸化還元酵素 (複合体-I) はミトコンドリア呼吸鎖の初発酵素であり、NADH から放出される 2 電子によってユビキノンを還元し、これと共役して 4 個のプロトンをポンプする。哺乳類ミトコンドリアの複合体-I は 45 個の異なるサブユニットから構成される巨大な酵素複合体であるために、呼吸鎖酵素中で最も研究の進展が遅れている酵素である。我々は、阻害剤の有機合成と作用機構研究を基盤として、複合体-I 研究を進展させることを目指している。

最近、種々の複合体-I 阻害剤を鋳型とした光親和性標識プローブをデザイン合成し、阻害剤の結合部位の解明に取り組んでいる。光親和性標識実験の結果、複合体-I の膜貫通ドメインを構成する“ND1”と呼ばれるサブユニットが、本酵素の機能において重要な役割を果たしていることを明らかにした。

##### b) 機能性ユビキノンプローブの合成と生化学的応用

ユビキノンはバクテリアから哺乳類に至るまで幅広く分布する生理活性分子であり、呼吸鎖電子伝達酵素群における電子伝達基質として機能している。最近では、ユビキノンは呼吸鎖における電子伝達基質だけでなく、細胞内の様々な場所に分布してレドックス制御など様々な生理活性を発揮している可能性が示唆されている。このようなユビキノンの酸化還元能を利用することで生理的機能を果たしているタンパク質を同定・解析することを目指し、生化学的に汎用性の高いビオチン化ユビキノンプローブの合成に取り組んでいる。

##### c) カルジオリピン類の合成と生理機能の解明

カルジオリピン類はミトコンドリア膜に局在するリン脂質であり、呼吸鎖酵素の活性の制御や、アポトーシス初期段階におけるシトクロム c のミトコンドリア外への漏

出に深く関与すると考えられているが、その分子機構の詳細はわかっていない。私たちはカルジオリピンの機能を解明するために、種々の生化学および物理化学実験に供することを目的に、幅広い機能性を有するカルジオリピン類の合成を行っている。

## A-2. 研究業績 (国内・国外含む)

### a) 成果刊行

#### 原著論文 (査読付)

- ・ Mogi, T., Matsushita, K., Murase, Y., Kawahara, K., Hideto Miyoshi, H., Ui, H., Shiomi, K., Omura, S., and Kita, K. (2009) Identification of New Inhibitors for Alternative NADH Dehydrogenase (NDH-II), *FEMS Microbiol. Lett.* 291, 157-161
- ・ Mogi, T., Ui, H., Shiomi, K., Ohmura, S., Miyoshi, H., and Kita, K. (2009) Antibiotics LL-Z1272 identified as novel inhibitors discriminating bacterial and mitochondrial quinol oxidases, *Biochim. Biophys. Acta* 1787, 129-133.
- ・ Murai, M., Sekiguchi, K., Nishioka, T. and Miyoshi, H. (2009) Characterization of the Inhibitor Binding Site in Mitochondrial NADH-Ubiquinone Oxidoreductase by Photoaffinity Labeling Using a Quinazoline-Type Inhibitor, *Biochemistry* 48, 688-698.
- ・ Kawahara, K., Mogi, T., Tanaka, T. Q., Masayuki Hata, Miyoshi, H., and Kita, K. (2009) Mitochondrial Dehydrogenases in the Aerobic Respiratory Chain of the Rodent Malaria Parasite *Plasmodium yoelii yoelii*, *J. Biochem.* 145, 229-237.
- ・ Mogi, T. and Miyoshi, H. (2009) Properties of Cytochrome bd Plastoquinol Oxidase from the Cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803, *J. Biochem.* 145, 395-401.
- ・ Sekiguchi, K., Murai, M. and Miyoshi, H. (2009) Exploring the binding site of acetogenin in the ND1 subunit of bovine mitochondrial complex I, *Biochim. Biophys. Acta* 1787, 1106-1111.
- ・ Mogi, T., Ano, Y., Nakatsuka, T., Toyama, H., Muroi, A., Miyoshi, H., Migita, C. T., Ui, H., Shiomi, K., Omura, S., Kita, K. and Matsushita, K. (2009) Biochemical and spectroscopic properties of cyanide-insensitive quinol oxidase from *Gluconobacter oxydans*, *J. Biochem.* 146, 263- 271.

### b) 学会発表

- ・ 日本農芸化学会 2010 年度大会 2 件
- ・ 日本農芸化学会関西支部第 4 6 3 回講演会 1 件
- ・ 第 2 4 回農薬デザイン研究会 1 件

- ・日中韓農薬科学ワークショップ 1 件
- ・第 11 回国際有機化学京都会議 (IKCOC-11) 1 件

### A-3. 国内における学会活動など

#### 所属学会等 (役割)

- ・三芳秀人：日本農薬学会 (評議員、学会誌編集委員)

#### 競争的資金等獲得状況

##### ①科学研究費補助金

- ・基盤研究(B)：三芳秀人：阻害剤分子プローブの創製に基づくミトコンドリア複合体-I の膜ドメイン機能の解明
- ・若手研究 (スタートアップ)：村井正俊：阻害剤の作用機構研究を基盤とするミトコンドリア複合体-I の動態解明

### A-4. 国際交流・海外活動

#### 国際共同研究・海外学術調査等

- ・光親和性標識法を用いたミトコンドリア複合体-I の膜ドメインサブユニットの解析 (アメリカ)

## B. 教育活動 (2009. 4~2010. 3)

### B-1. 学内活動

#### a) 開講授業科目 (担当教員)

- ・学部： 応用生命科学入門 IV (三芳)、生物有機化学 II (三芳)、生物有機化学実験および実験法 (三芳、安部、村井)
- ・大学院： 生理活性機能化学 (三芳)、生物機能制御化学専攻演習 (三芳)、生物機能制御化学専攻実験 (三芳)