

# 作用

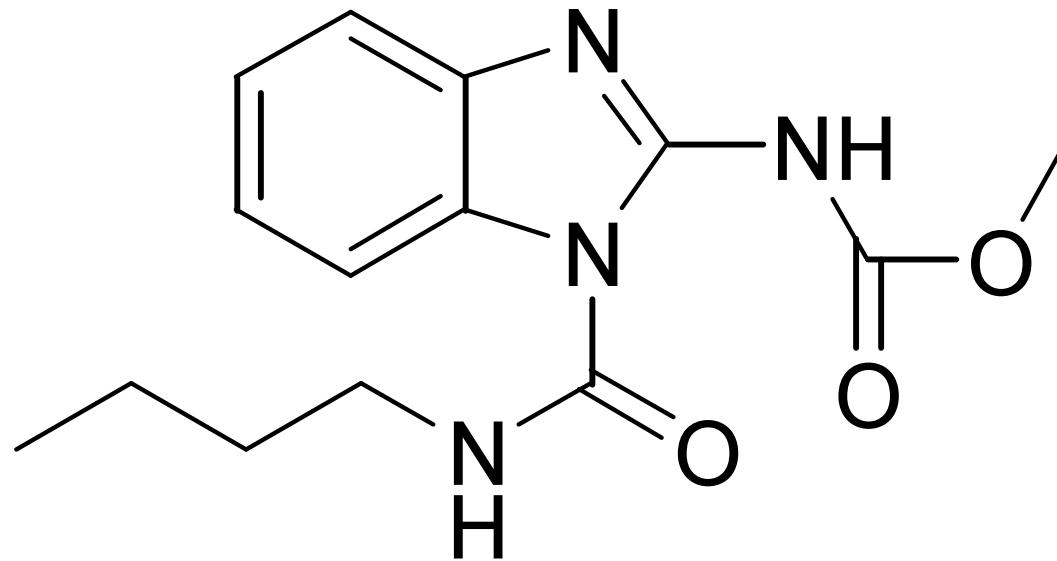
---

- ◆ エネルギー代謝阻害
- ◆ 細胞構造の破壊・かく乱
- ◆ 成分合成阻害
- ◆ 植物の抵抗性増強

# 細胞分裂阻害

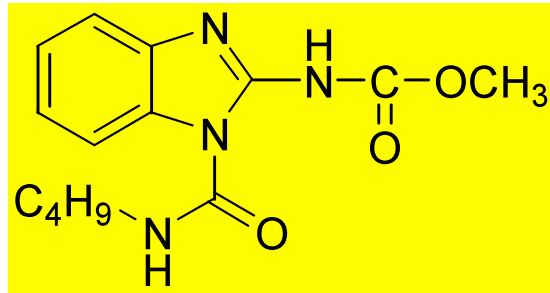
---

## ◆ ベンズイミダゾール系殺菌剤

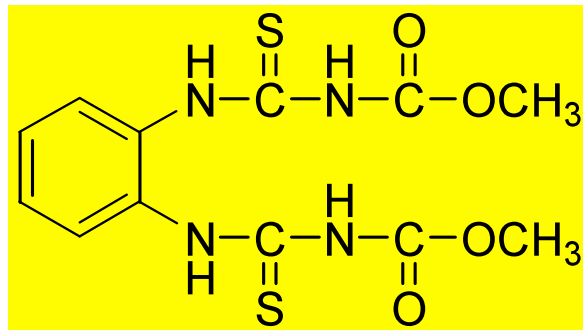


ベンレート

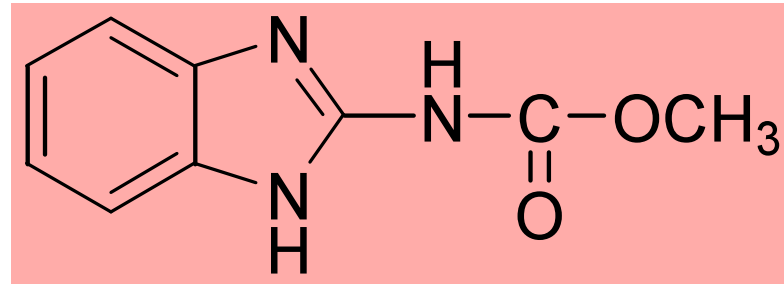
# カルベンダジム (MBC) への変換



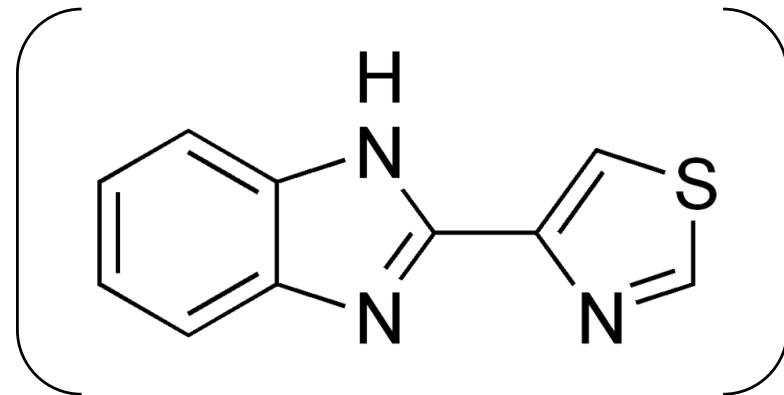
ベンノミル



チオファネートメチル



活性本体(カルベンダジム)



TBZ

# MBCの作用

---

- ◆  $\beta$ -チューブリンに結合

チューブリンとは？

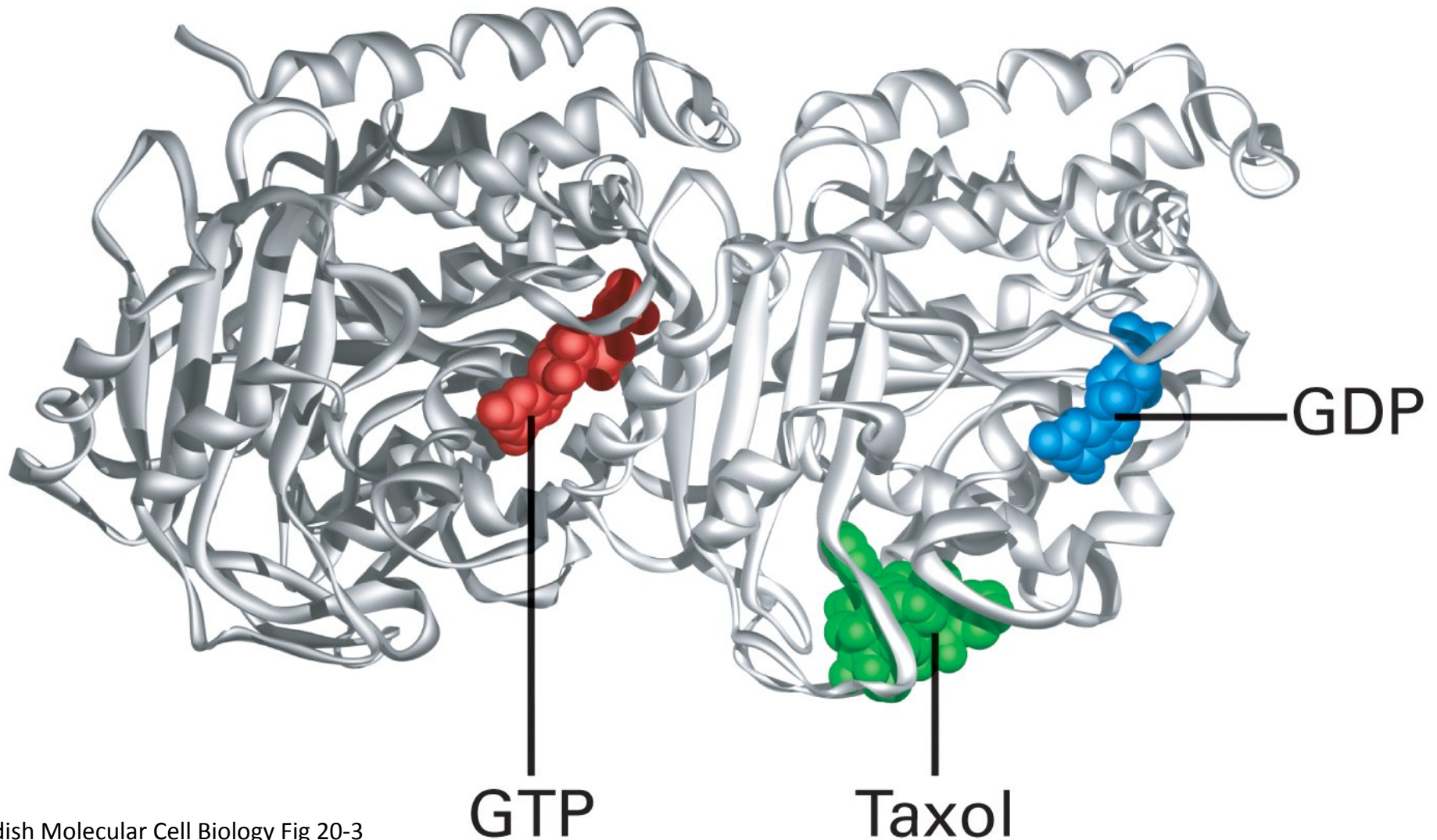
微小管とは？

# Tubulin

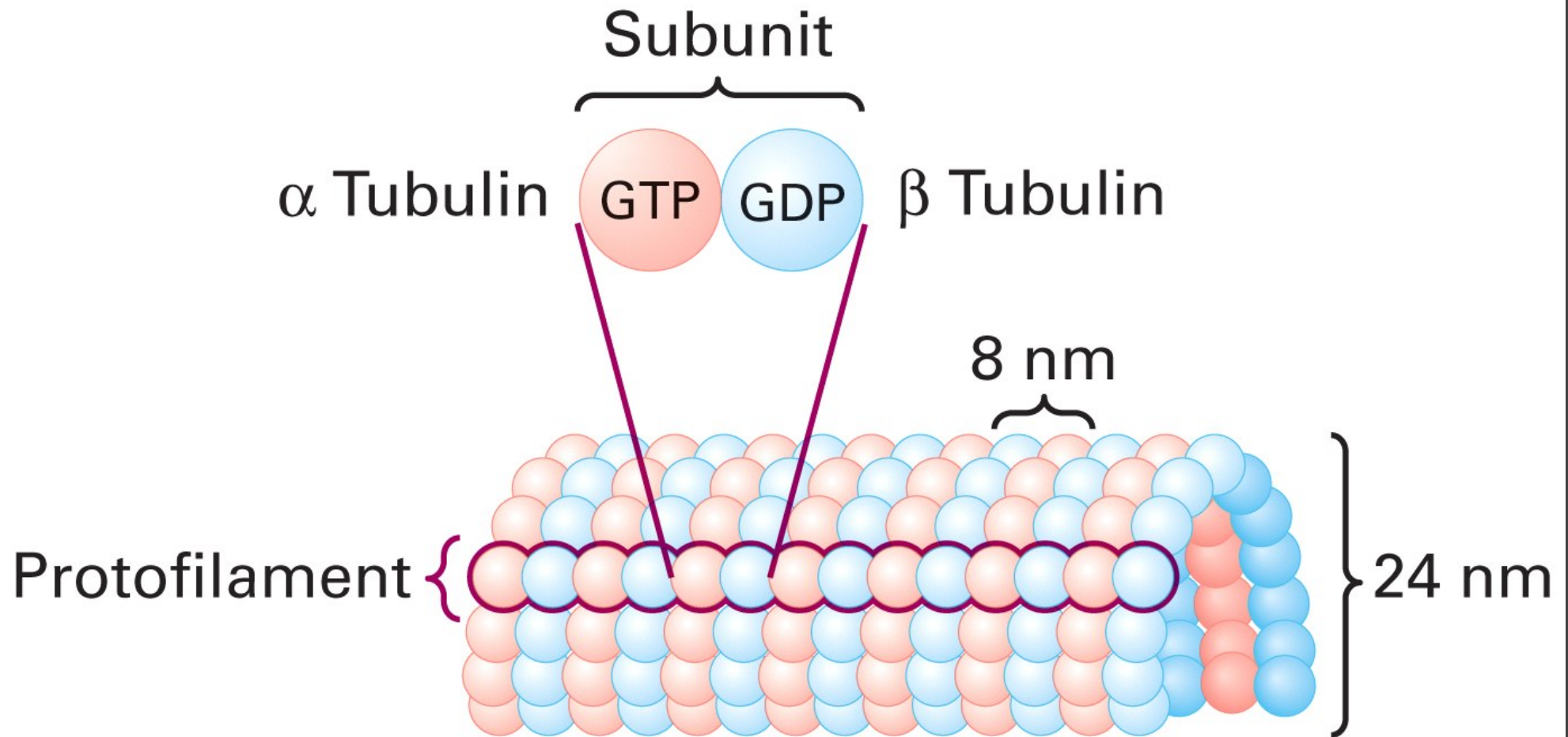
---

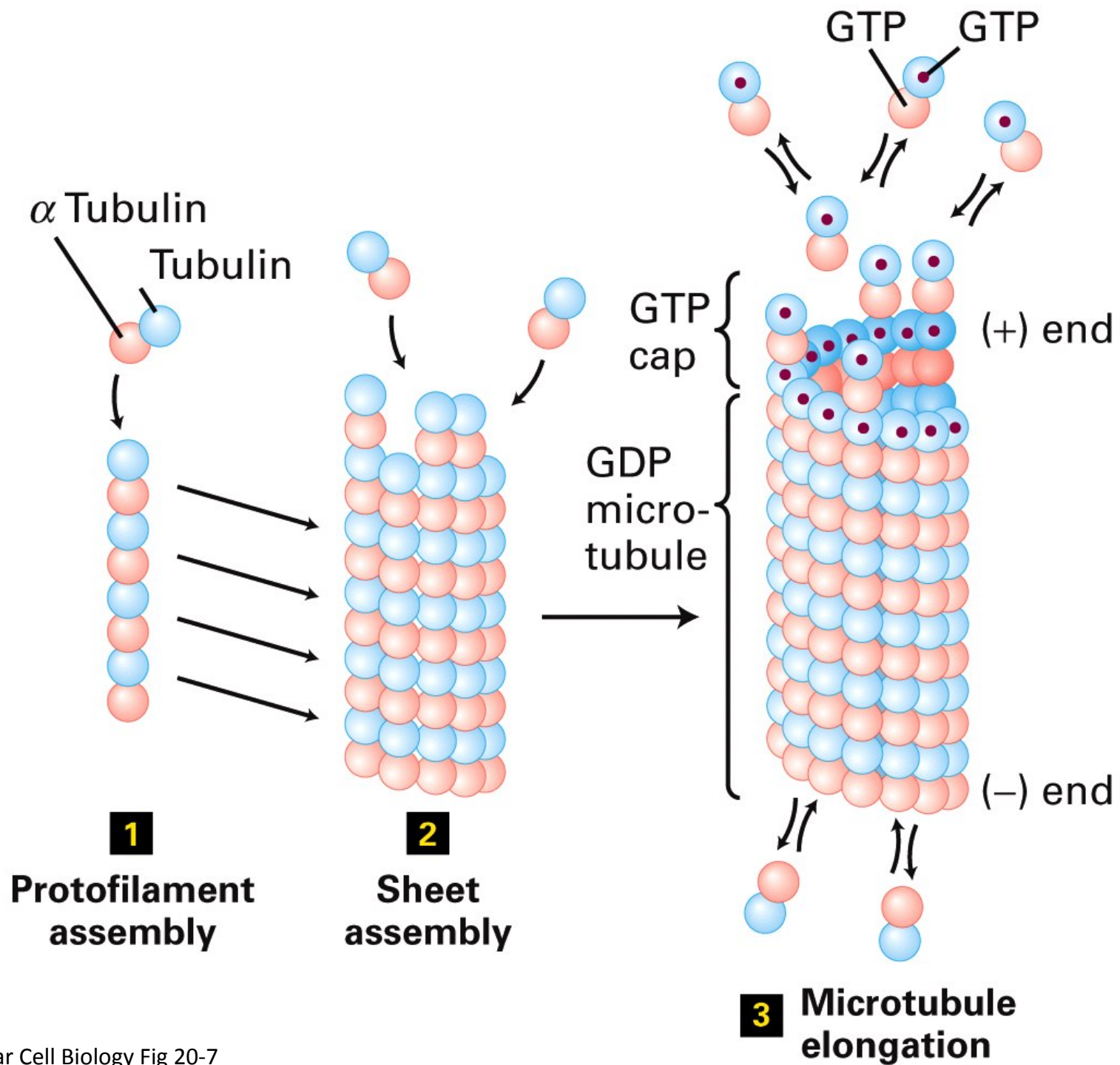
$\alpha$  Tubulin

$\beta$  Tubulin

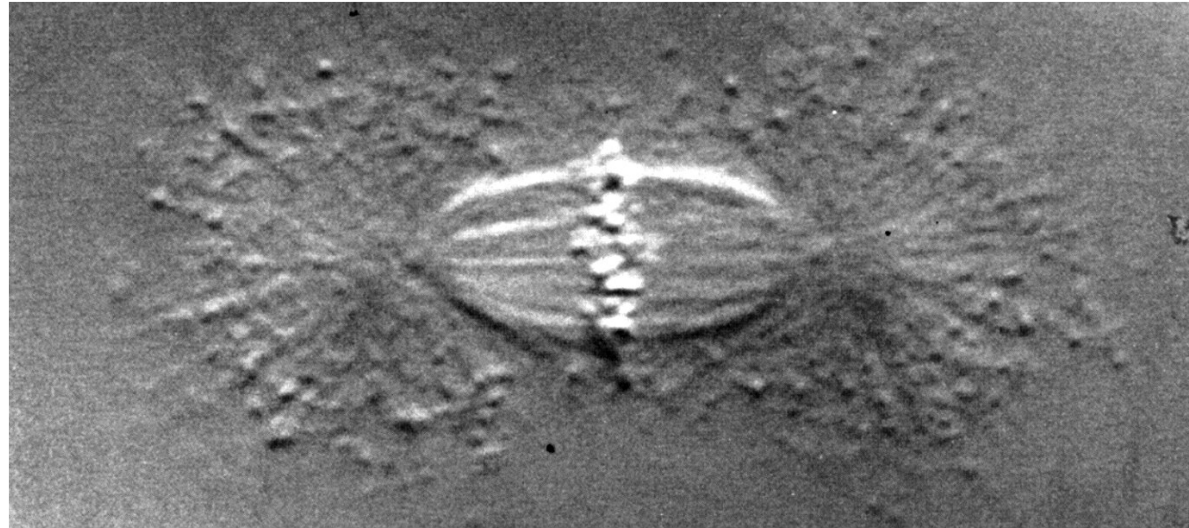


# チューブリンと微小管

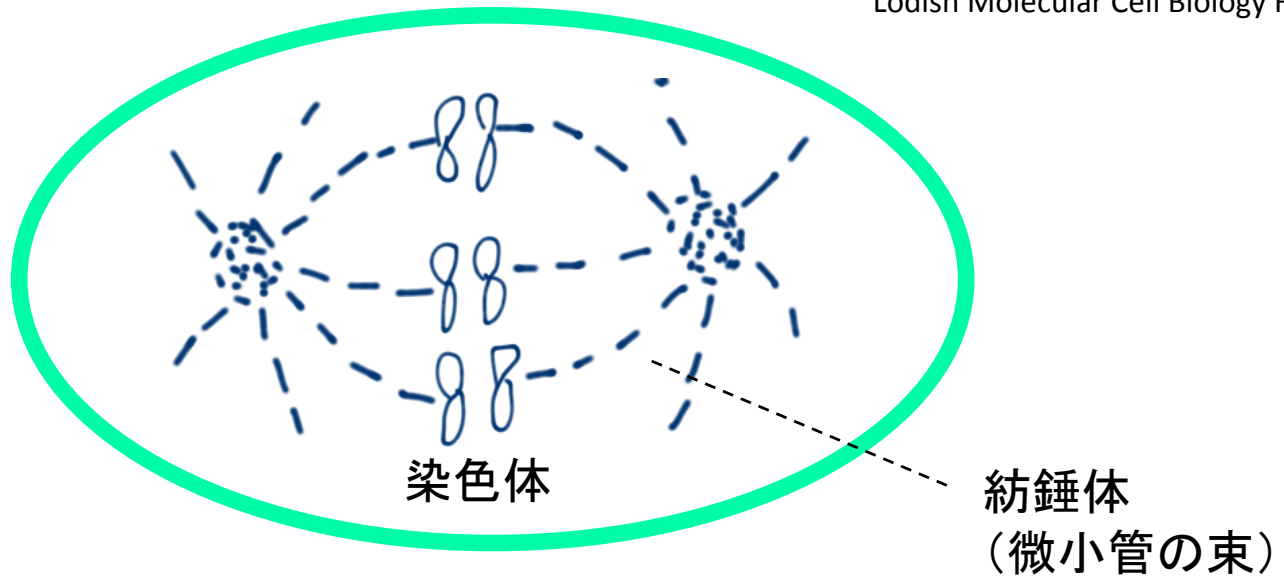




# 細胞分裂



Lodish Molecular Cell Biology Fig 20-2

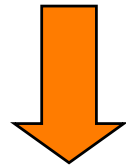




# カルベンダジムの作用

---

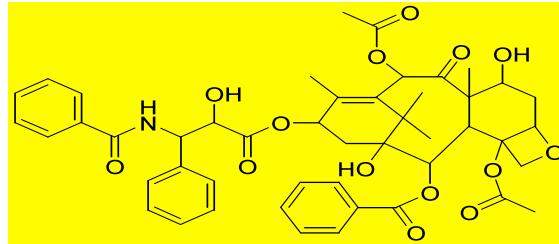
- ◆  $\beta$ -チューブリンに結合
- ◆ 微小管への重合阻害
- ◆ 紡錘系の形成不全



- ◆ 細胞分裂が阻害

# 殺菌剤以外の細胞分裂阻害剤

---



**タキソール**: イチイの樹皮に含まれる  
抗がん剤(白血病, 乳ガン, 卵巣ガン)  
 $\beta$ -チューブリンに結合して、微小管を安定化。  
細胞分裂が止まる

# ベンズイミダゾール耐性菌の問題

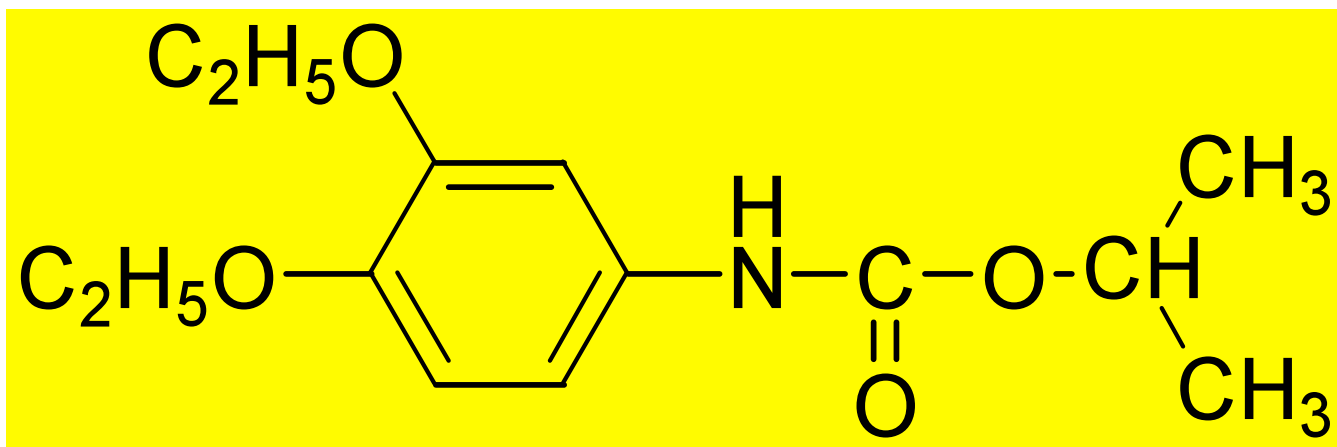
---

- ◆ 遺伝子変異による $\beta$ -チューブリンの構造変化
- ◆ 447アミノ酸のうちの一つが変化することによりMBCが結合しにくくなる

# 負相関交差耐性剤

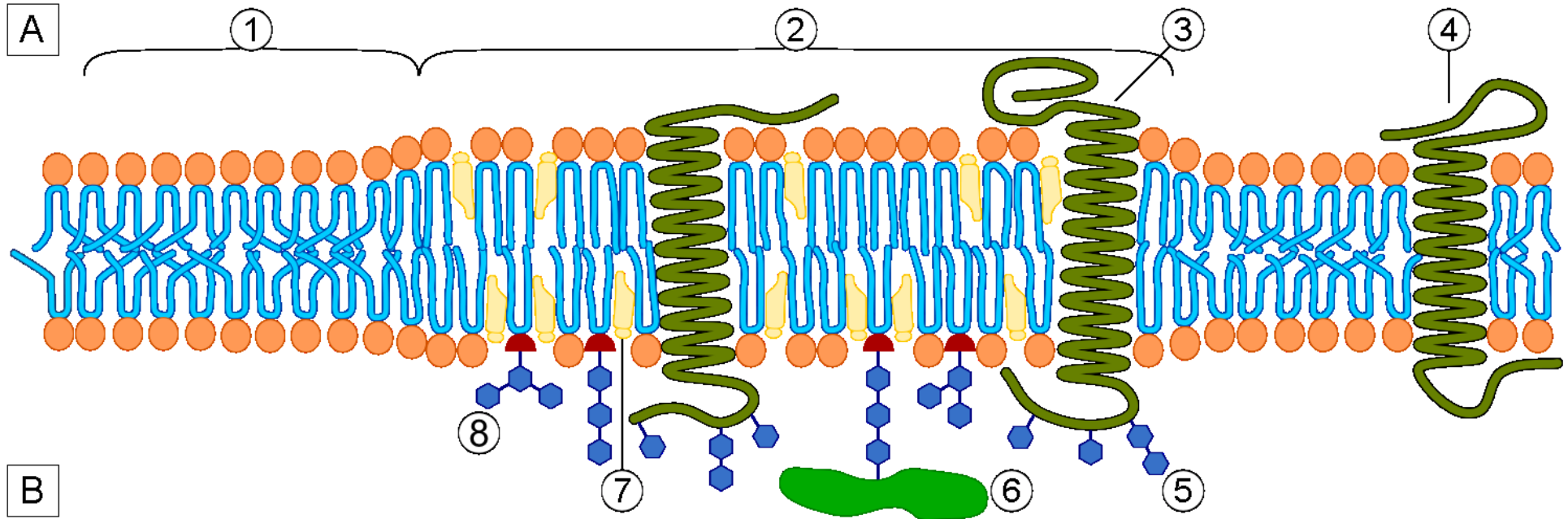
---

- ◆ ベンズイミダゾール耐性菌にのみ効果



ジエトフェンカルブ

# 細胞膜



- A Intracellular space or cytosol  
B Extracellular space or vesicle/Golgi apparatus lumen  
1 Non-raft membrane  
2 Lipid raft  
3 Lipid raft associated transmembrane protein  
4 Non-raft membrane protein  
5 Glycosylation modifications (on glycoproteins and glycolipids)  
6 GPI-anchored protein  
7 Cholesterol  
8 Glycolipid

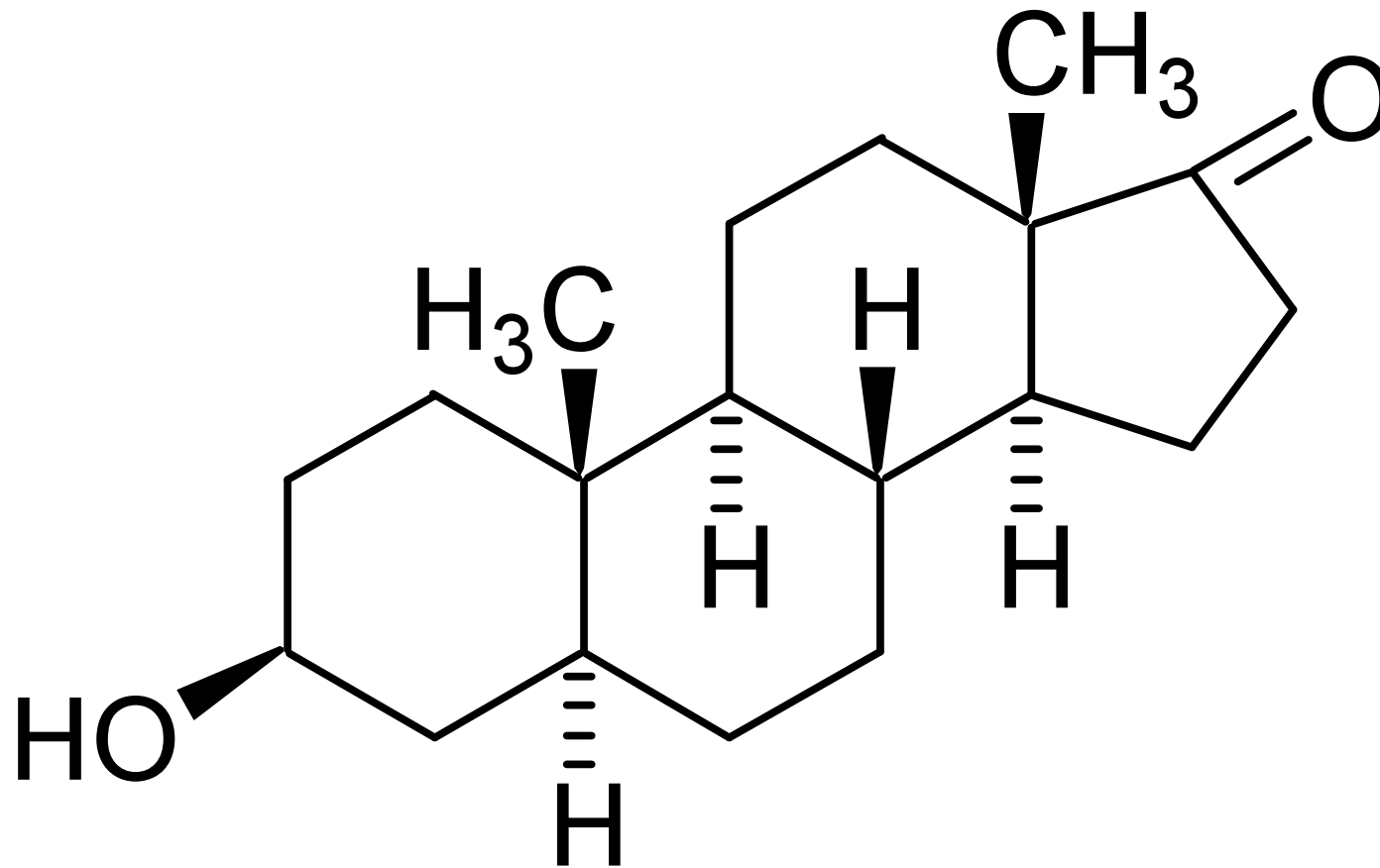
# 細胞膜を構成する脂質

---

- ◆ リン脂質
- ◆ ステロール
- ◆ スフィンゴ脂質

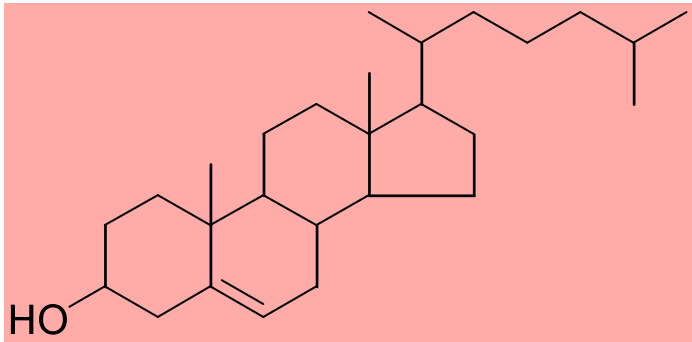
# ステロイド骨格

---

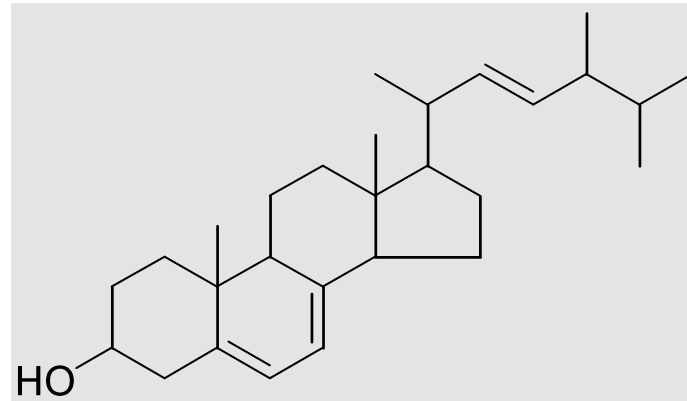


エピアンドロステロン

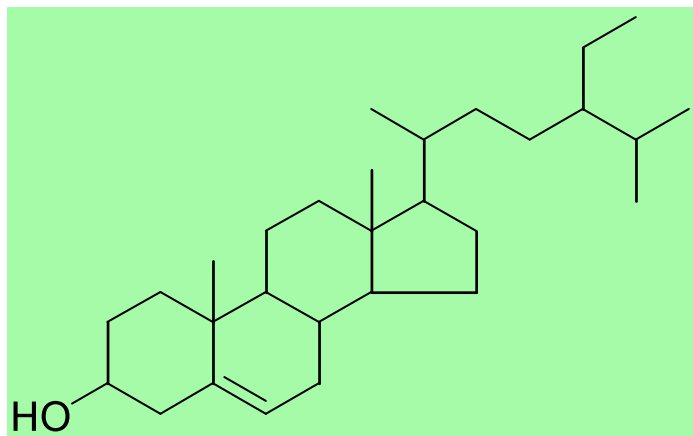
# 細胞膜を構成するステロール



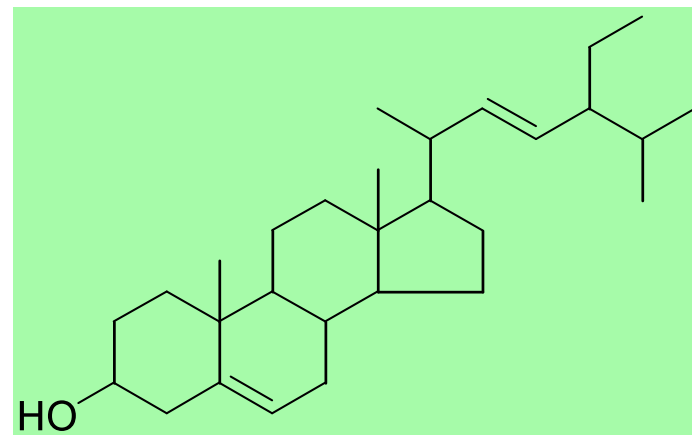
コレステロール



エルゴステロール



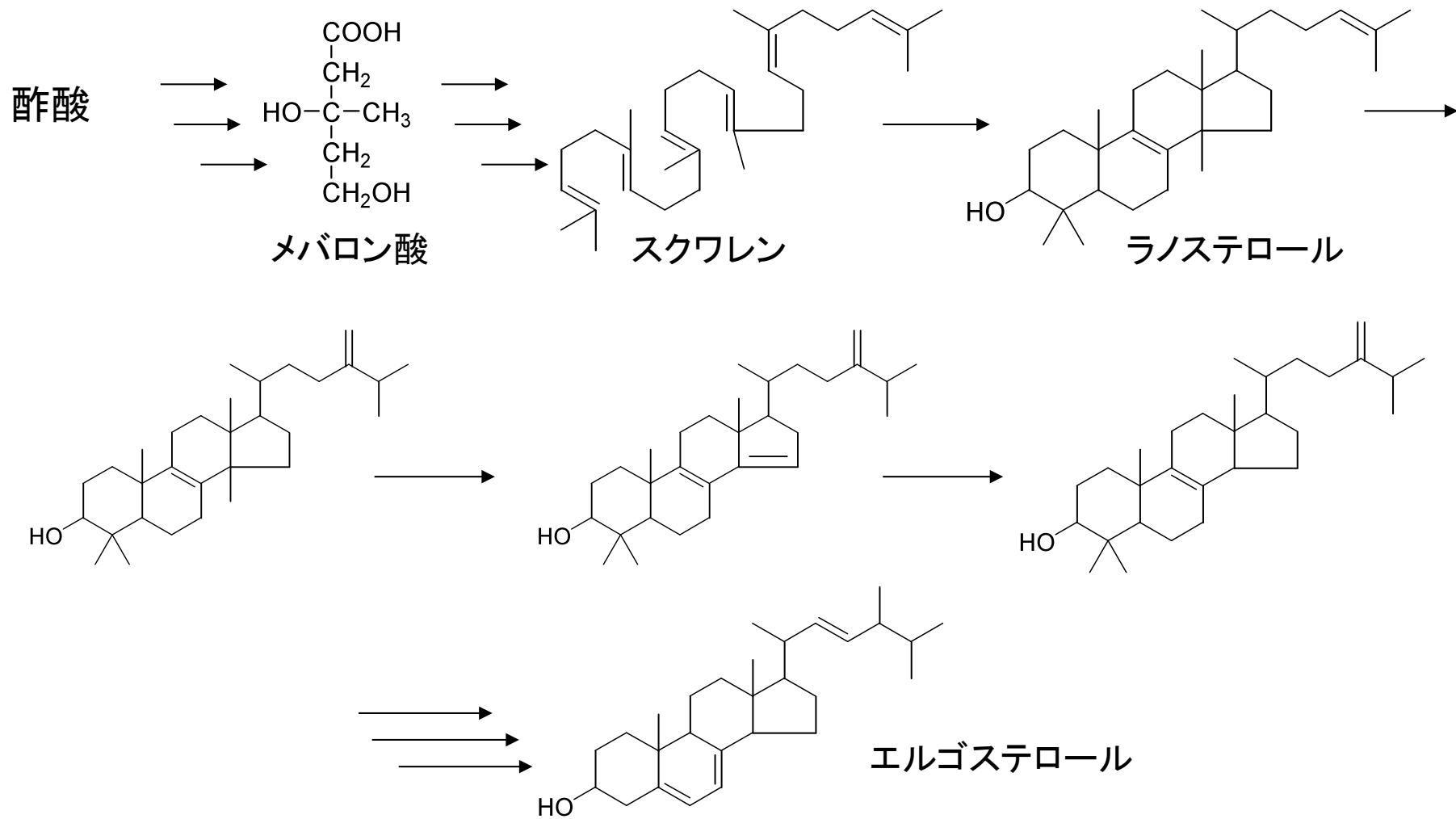
β-シトステロール



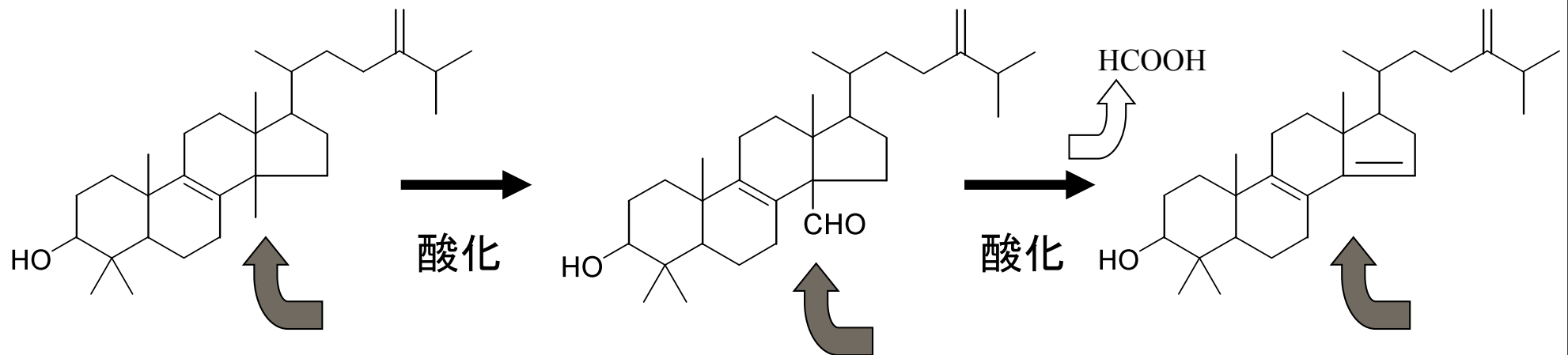
スティグマステロール



# ステロール合成



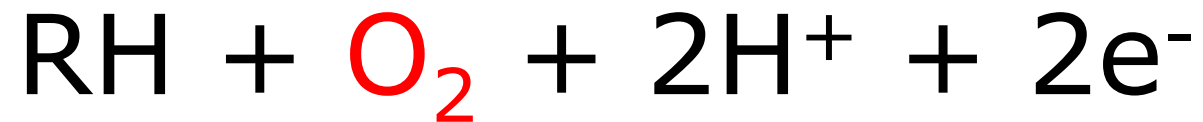
# C-14位脱メチル化反応

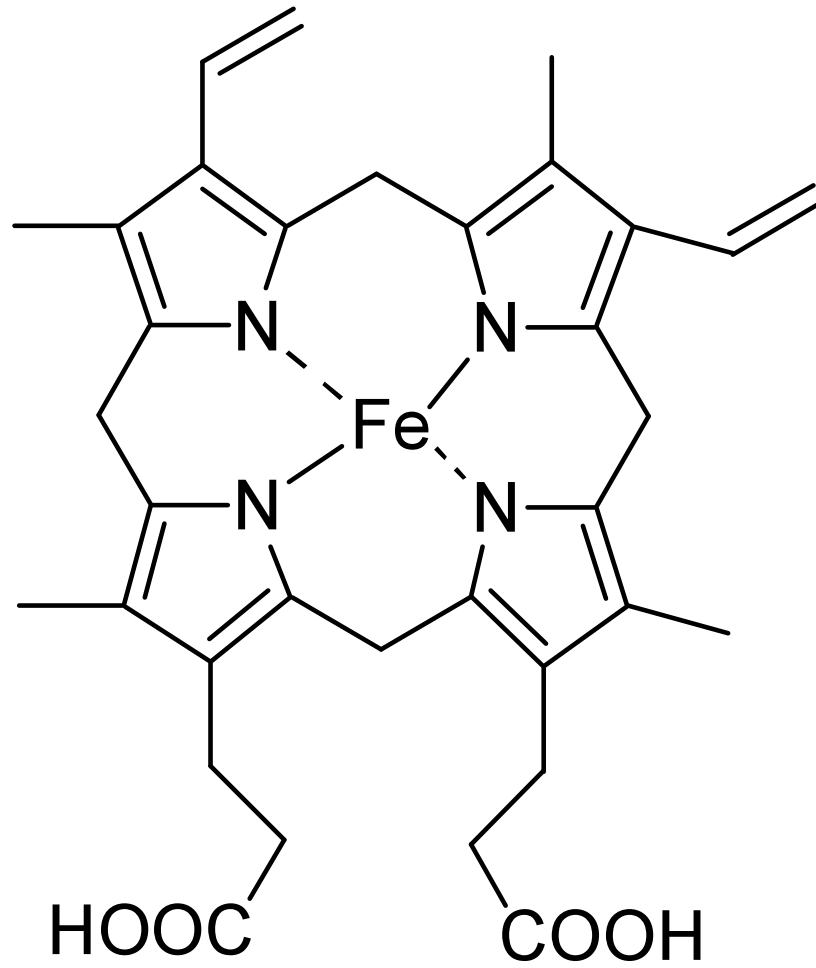


# シトクロムP450 モノオキシゲナーゼ

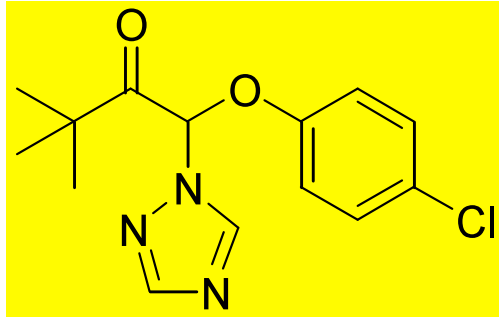
---

(CYP)

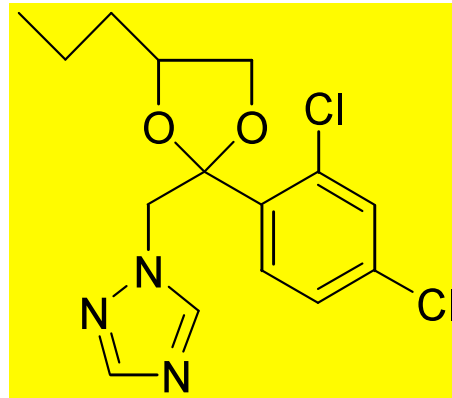




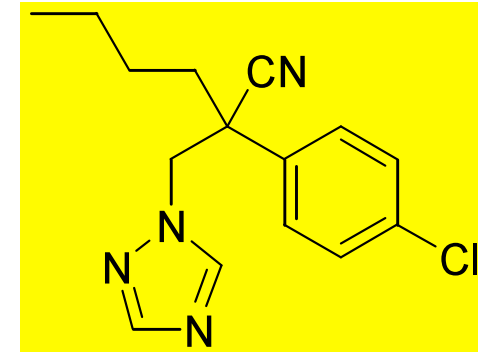
# アゾール系殺菌剤



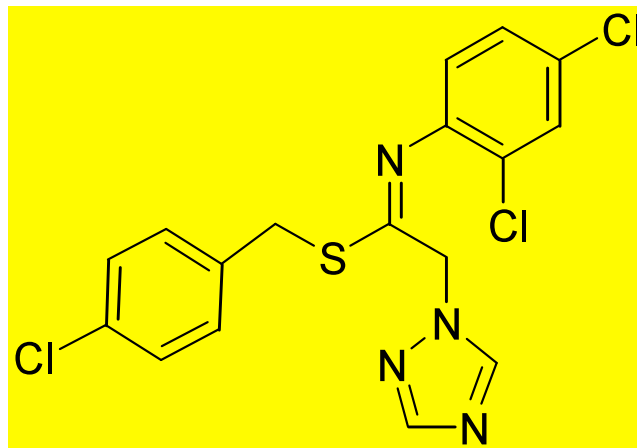
トリアジメフォン



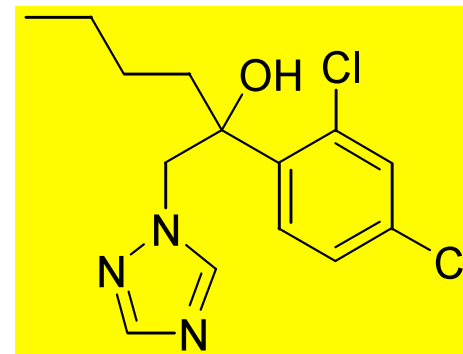
プロピコナゾール



ミクロブタニル



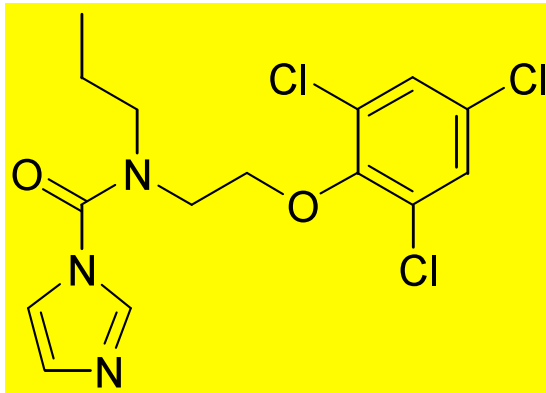
イミベンコナゾール



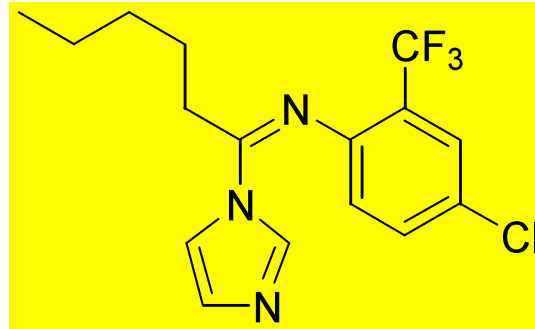
ヘキサコナゾール

# アゾール系殺菌剤

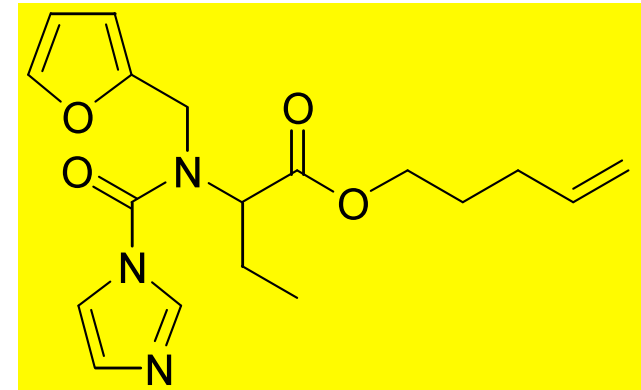
---



プロクロラズ



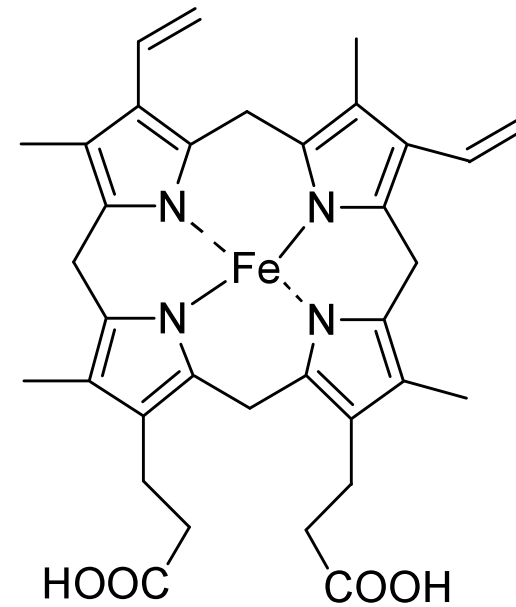
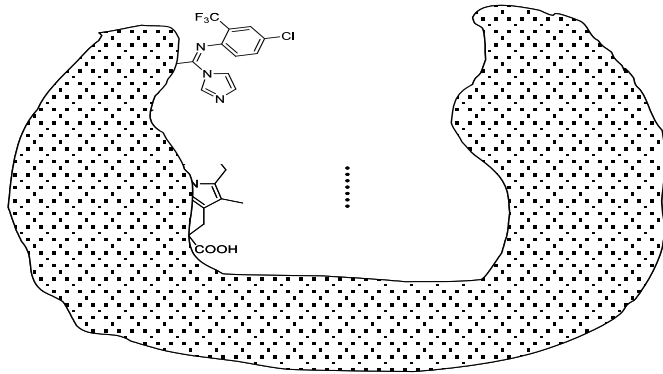
トリフルミゾール



ペフラゾエート

# 相互作用モデル

---



# CYPの立体構造(結晶解析)

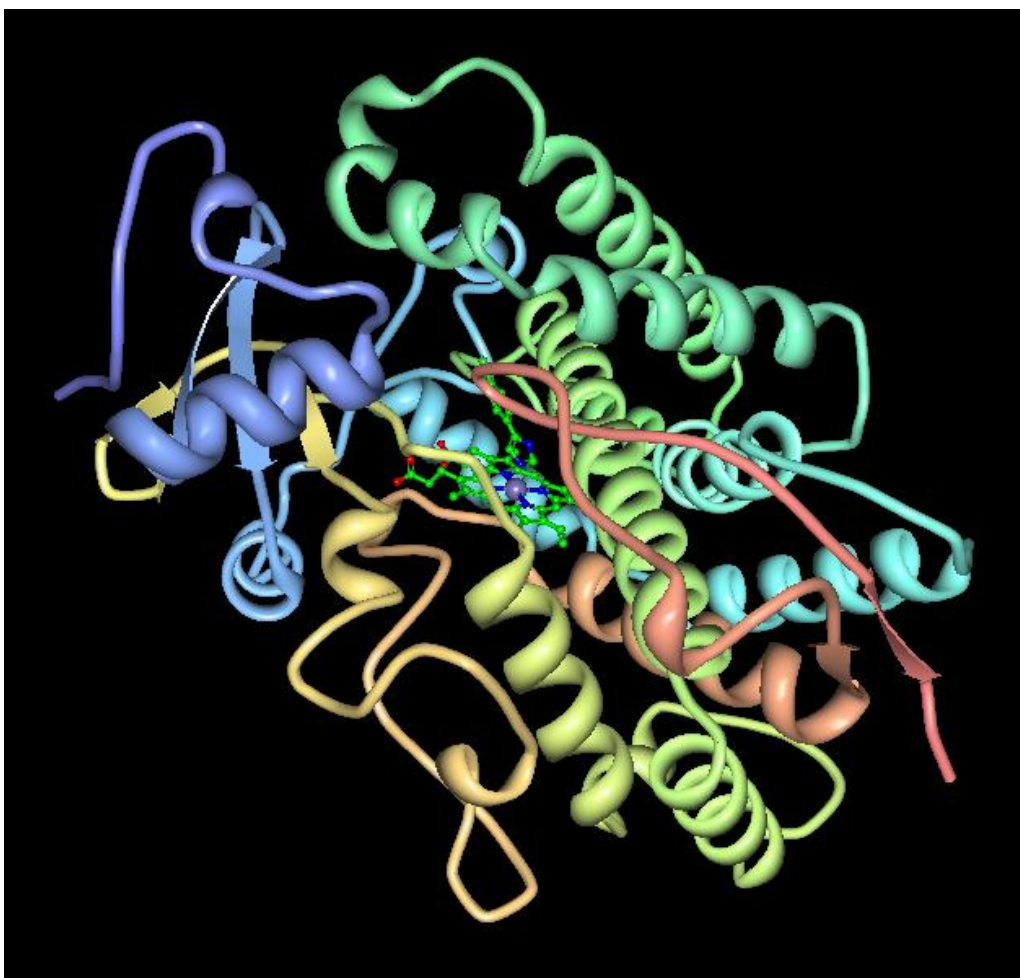
---

PDB:

<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

◆ CYP2B4

- 1SU0
- 2BDM





# ステロール合成阻害

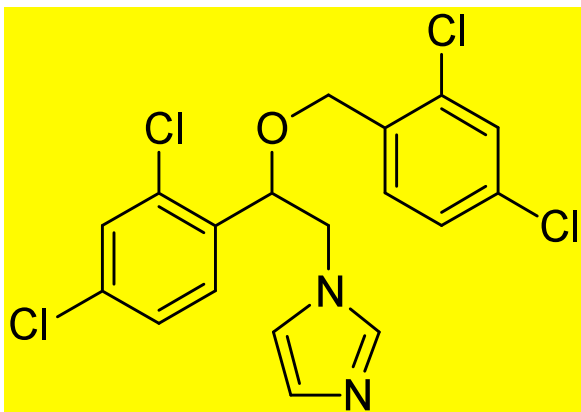
---

## 膜構造の破壊

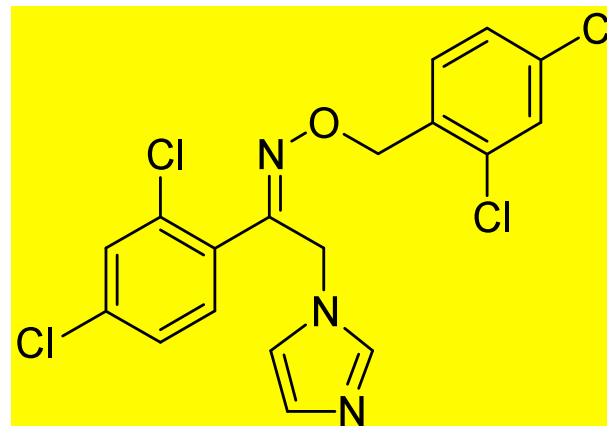
- 菌糸形態異常（先端膨潤）  
→ 菌糸伸長停止

# 水虫の薬

---



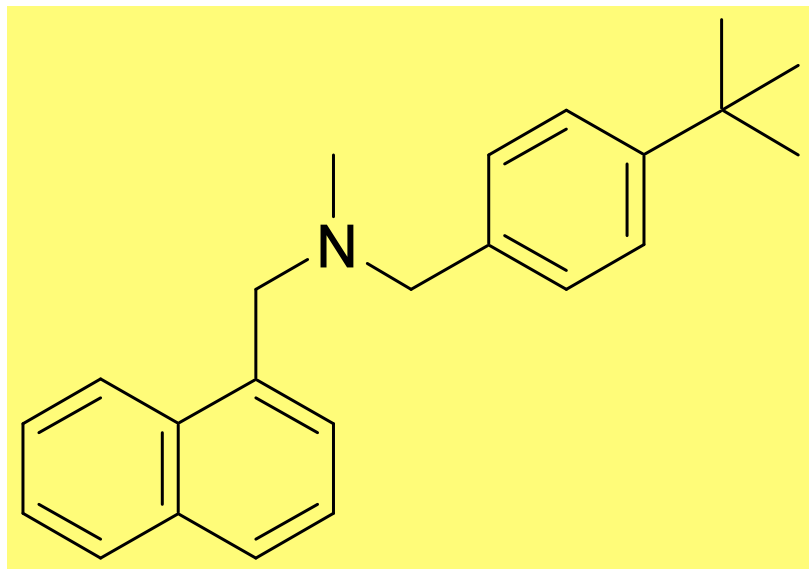
ミコナゾール



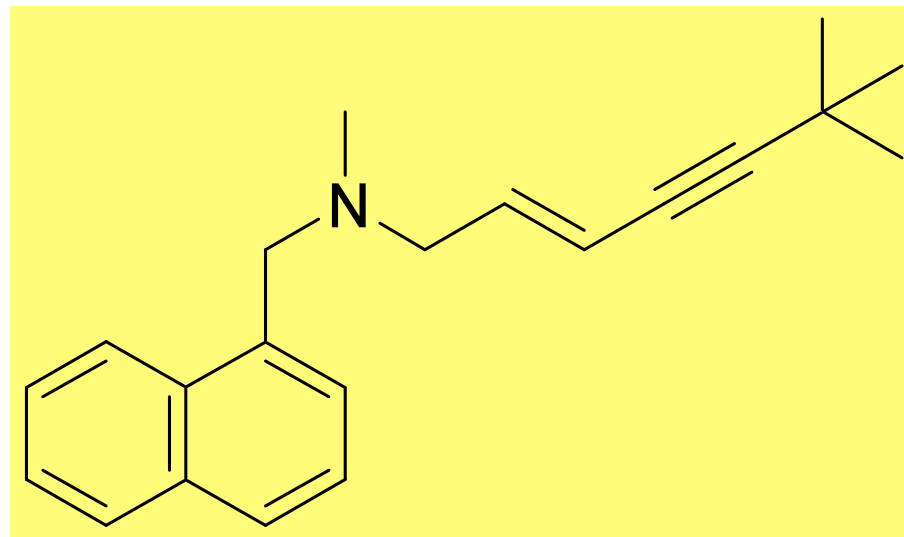
オキシコナゾール

# 水虫の薬

---

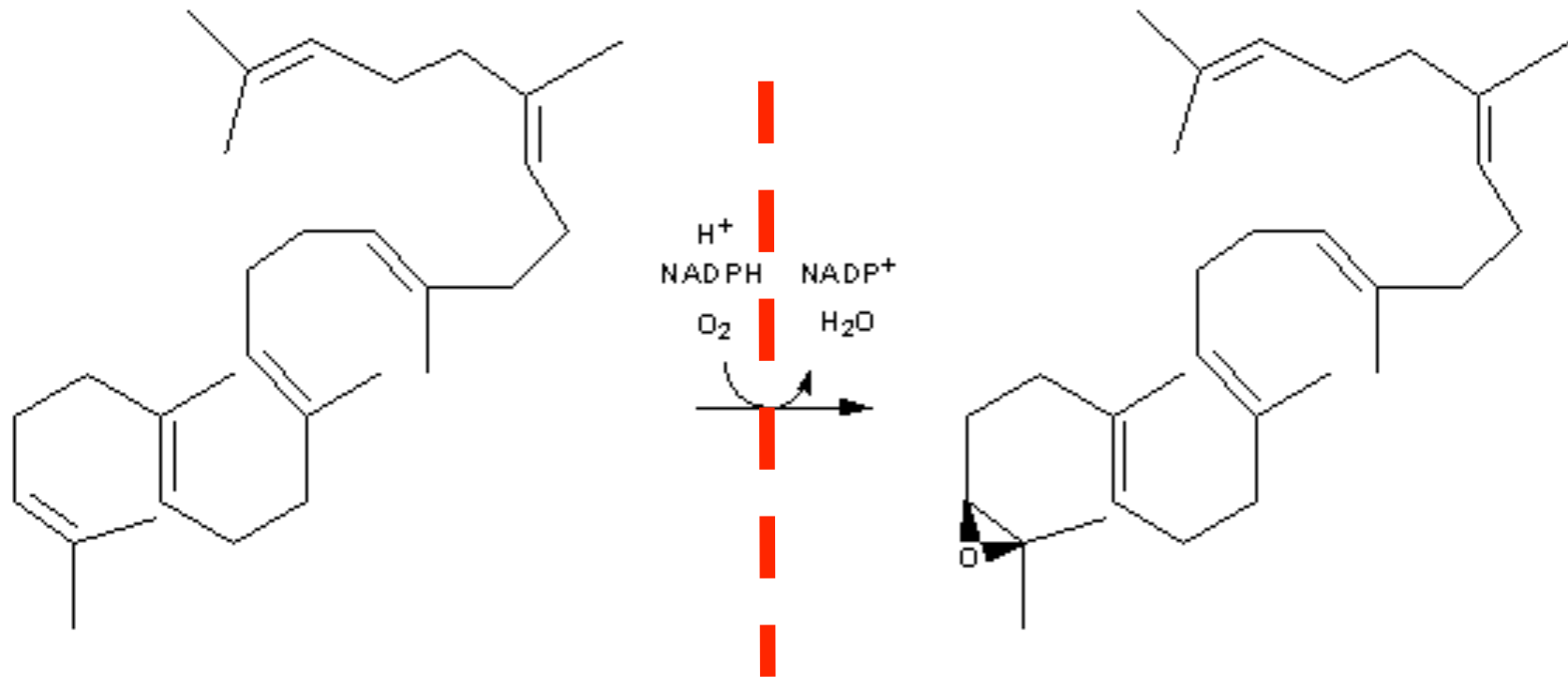


ブテナフィン

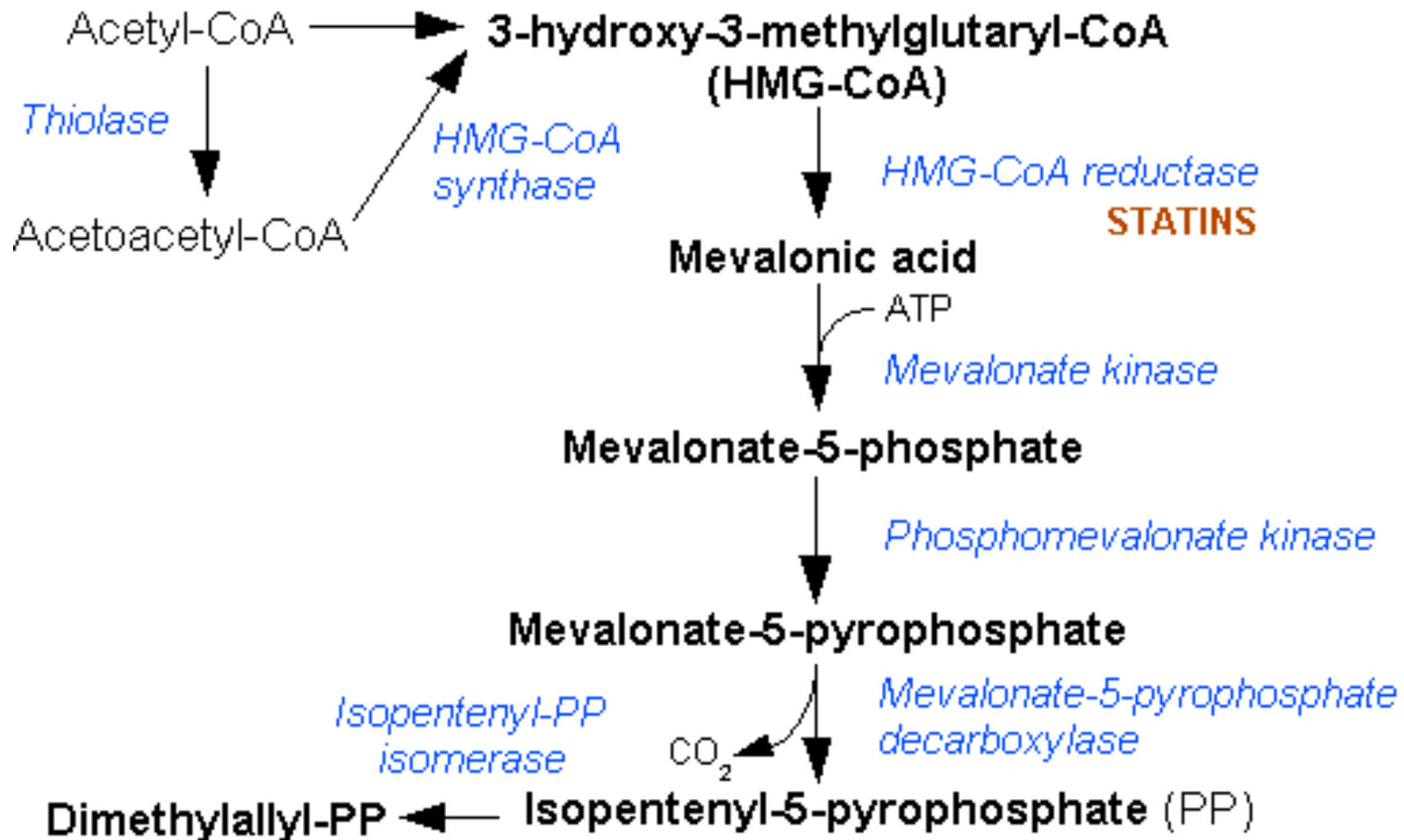


テルベナフィン

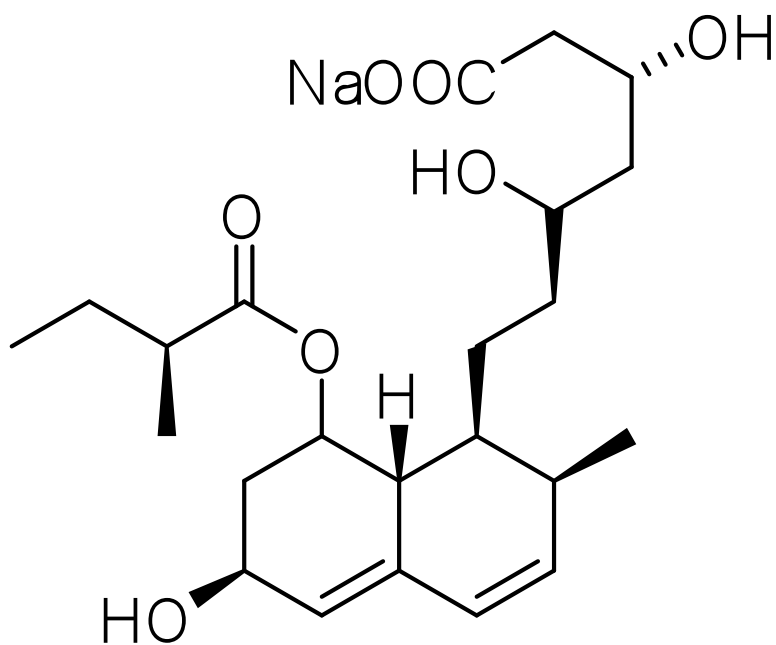
# ブテナフィン、テルベナフィンの作用



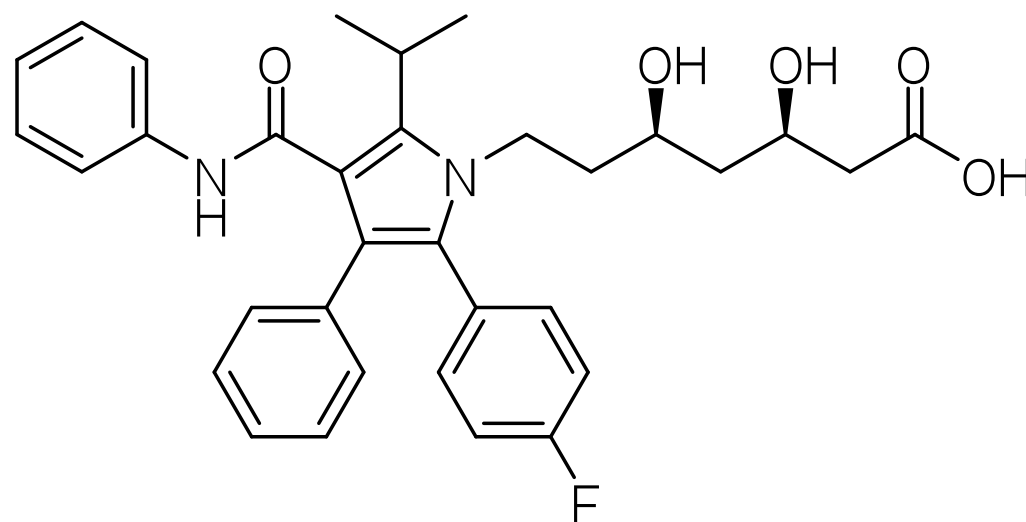
# ステロール合成の最初期段階



# HMG-CoA還元酵素阻害剤



pravastatin  
mevalotin



atorvastatin

高脂血症，高コレステロール血症治療薬