

26L-pm06

カチオン性ポルフィリン TMPyP4 の二分子グアニン四重鎖 DNA への分子ドッキング

○石川 吉伸¹, 藤井 敏¹(¹静岡県大葉)

【目的】カチオン性ポルフィリン *meso*-tetrakis(*N*-methyl-4-pyridyl)porphine (TMPyP4)は、一本鎖 DNA が形成するグアニン四重鎖構造を安定化することでテロメア DNA 伸長酵素テロメラーゼを阻害することが知られている。最近、二分子グアニン四重鎖 DNA-TMPyP4 複合体の X 線結晶構造解析がなされ、結晶構造中の 2 つの TMPyP4 は二分子グアニン四重鎖のループ位の AT 及び TT 塩基対にスタッキングして結合していることが判明した。我々はその構造を元にして分子ドッキングシミュレーションを行い、TMPyP4 の結合様式の再現が可能かどうかを探った。

【方法】複合体の X 線結晶構造は PDB から ID:2hri をダウンロードして用いた。TMPyP4 は結晶構造の座標を用いて HF/6-31G* で 1 点計算した後、AMBER9 の antechamber モジュールを用いて RESP 電荷を求めた。分子ドッキングシミュレーションは DOCK6.1 の各モジュールを用い、可視化には PyMol と Chimera を用いた。

【結果および考察】最初に、水溶液中の構造と等しいと考えられる二分子グアニン四重鎖の単量体構造に対して TMPyP4 をドッキングさせたところ、最もスコアの高い結合様式は結晶構造でみられたようなループでのスタッキングではなく、末端グアニン四塩基対でのスタッキング結合であった。次に、結晶構造のパッキングを考慮し、二分子グアニン四重鎖の二量体、四量体、八量体構造に対して TMPyP4 をドッキングさせたところ、最もスコアの高い結合様式は AT ループ及び TT ループでのスタッキング結合であり、結晶構造中の結合様式を再現した。以上のことから、結晶構造中の TMPyP4 の AT 及び TT ループでのスタッキング結合は結晶のパッキングを原因とし、一方水溶液中では TMPyP4 は末端グアニン四塩基対でスタッキングして結合することが示唆された。