

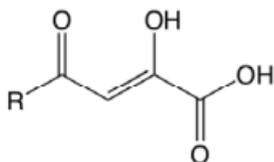
29TC-am02

インフルエンザウィルスの金属酵素 RNA ポリメラーゼに対するジケト酸誘導体の分子ドッキング

○石川 吉伸¹, 藤井 敏¹(¹静岡県大薬)

【目的】抗インフルエンザウィルス治療薬の標的として RNA ポリメラーゼが注目されている。これは3つのサブユニット (PA, PB1, PB2) から成る。最近 PA の N 末端側 (PA_N) の X 線結晶構造解析が報告された。この結晶構造に対し、メルクの研究者们によって報告された RNA ポリメラーゼ阻害剤である一連のジケト酸誘導体の分子ドッキングを行い、その結合様式を予測した。

【方法】ジケト酸誘導体は AMPAC8 を用いて構築し、Gaussian03 により構造最適化を行った。RESP 電荷は AMBER9 の ANTECHAMBER を用いてもとめた。PA_N の結晶構造 (2w69.pdb) は AutoDockTool を用いて水を取り除いた後電荷をあて、AutoDock4 を用いてリガンドフレキシブルドッキングと、さらにレセプターフレキシブルドッキングも行った。



【考察】ジケト酸誘導体は、ジアニオン型として PA_N の結晶構造で観測された2つの Mn イオンに2つのキレート環を形成して配位する、と考えられた。そこでジアニオン型の構造をモデリングし、ドッキングさせた。このジケト酸誘導体のうち、ピペリジン置換基を持つジケト酸のドッキングポーズは予想した配位様式を示した。一方、フェニル基やビフェニル基をもつジケト酸誘導体のドッキングポーズは、その末端のカルボキシレートだけが配位するという結合様式を示した。これはフェニル基やビフェニル基と結合部位のアルギニン残基との立体障害により引き起こされることがわかった。レセプターフレキシブルドッキングのポーズは、ピペリジン置換基をもつジケト酸誘導体と同様の結合様式を示した。また、ドッキングポーズに基づいた化学構造最適化について報告したい。