

29amB-137S

インフルエンザエンドヌクレアーゼ活性阻害化合物の探索とその結合構造解析
○不動 聡志¹, 石井 和彦¹, 小川 博史¹, 松浦 崇晃¹, 柳田 浩¹, 額賀 路嘉²,
鈴木 優章¹, 根矢 三郎¹, 星野 忠次¹(¹千葉大院薬, ²城西国際大薬)

【目的】インフルエンザウイルスの持つタンパク質ポリメラーゼ複合体中の PA サブユニットの N 末端側約 200 残基(PA_N)には、エンドヌクレアーゼ活性があることが知られている。この活性はウイルスに必須なものであることから、薬物標的候補として抗ウイルス薬の開発が期待されている。本研究では、PA_Nの活性中心を標的としたエンドヌクレアーゼ阻害剤の開発を目指す。

【方法・結果】まず、エンドヌクレアーゼ阻害活性を示す化合物を見出すために所有する化合物ライブラリを用いて、PA_Nに対する *in vitro* スクリーニングを行った。その結果、阻害活性をもつ化合物 A を見つけ出した。この化合物の PA_N への結合様式を推定するため、ソフトウェア AutoDock4.2 を用いてドッキングシミュレーションを行った。すると、化合物 A が PA_N の活性中心において補因子である 2 つの Mg²⁺イオンに配位する一方、別のポケットにも入り込み相互作用をしている比較的安定な構造が得られた。そこで、この構造をもとにして、より安定な構造を得るため、ソフトウェア AMBER を用いて分子動力学計算を行った。その際、あらかじめ QM/MM 計算により Mg²⁺イオンの PA_N 中での電荷のパラメータを計算し、電荷を+1.54 に修正することとした。これを踏まえて行った分子動力学計算の結果、化合物 A が PA_N と多くの箇所でも相互作用を形成している安定な構造を得ることができた。この結果は、活性化合物 A を改変することで、PA_N 阻害薬を創出し得る可能性を示している。



PA_Nに結合する化合物 A