

# 21PO-pm112

分子動力学シミュレーションを用いたメタロβ-ラクタマーゼ阻害剤の結合安定性の解析

○黒田 圭一<sup>1</sup>, 加茂 大知<sup>1</sup>, 額賀 路嘉<sup>2</sup>, 星野 忠次<sup>1</sup> (<sup>1</sup>千葉大院薬, <sup>2</sup>城西国際大薬)

【目的】β-ラクタム剤を分解するβ-ラクタマーゼはA, B, C, Dの4つのクラスに分類される。その中でもクラスBのメタロβ-ラクタマーゼはほとんどすべての種類のβ-ラクタム剤を分解するため、薬剤耐性の点から危険視されている。我々はこれまでにメタロβ-ラクタマーゼの酵素活性を阻害する化合物を同定した。今回、同定した化合物とメタロβ-ラクタマーゼの共結晶構造解析を行い、結合構造の安定性を分子動力学シミュレーションで調べた。

【方法】β-ラクタマーゼの1種であるIMP-1に対し、同定した化合物とのX線結晶構造解析を行ったところ、同定した化合物構造(化合物1)とラクタム環が開裂した構造(化合物2)の2種類の結合構造が観測された。そこで、それぞれの結合構造に対し、200ナノ秒間の分子動力学シミュレーションを行い、分子の構造の安定性を解析した。

【結果】シミュレーション中における初期構造からのずれ(RMSD)を求めると、化合物2の方が変動の度合いが小さかった。また、メタロβ-ラクタマーゼの活性中心に存在する亜鉛原子と化合物の距離を測定したところ、シミュレーションの進行とともに化合物1は結晶構造の結合位置より大きく変化し、酵素の活性ポケットから遠ざかった。ラクタム環の開裂した化合物2の結合構造は、より阻害活性の高い化合物を作り出すための有効な指針になると期待される。



化合物1(左), 化合物2(右)とIMP-1の共結晶構造