

2P062

## イミダクロプリドと受容体モデル分子との相互作用に関する理論的研究

(岐阜大学・地域科学部<sup>1</sup>, 名古屋市立大学・システム自然科学専攻<sup>2</sup>)

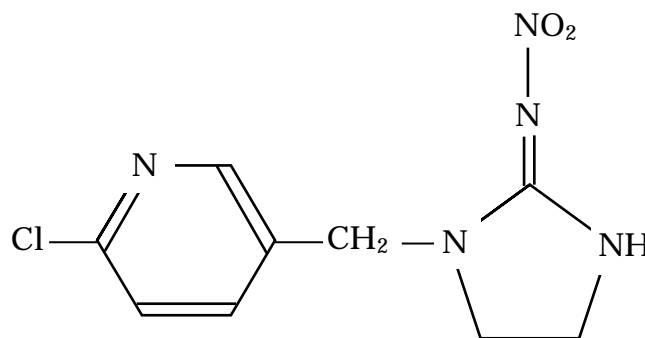
和佐田 裕昭<sup>1</sup>, 橋本 智裕<sup>1</sup>, 和佐田 (筒井) 祐子<sup>2</sup>

### 【序】

ネオニコチノイド系殺虫剤の一種であるイミダクロプリドは、稲害虫のヨコバイやウンカ類をはじめとする多種の害虫に対して優れた殺虫活性を持ち、1990年代より主要殺虫剤のひとつとして知られている。これは昆虫の神経のシナプスにあるアセチルコリン受容体と結合して神経興奮を遮断することで昆虫を麻痺死亡させる。イミダクロプリドの殺虫活性は、電気生理学的研究によって、昆虫の中樞神経に存在するニコチン性アセチルコリン受容体への作用に由来することが判明している。

昆虫の受容体の構造に関してはいまだ完全には解析されていないが、イミダクロプリド分子中にニコチン類似の骨格を含まれるため、ほ乳類の場合について詳しく作用機構が研究されているニコチンと同一部位に作用することが予想されている。哺乳類のニコチン性アセチルコリン受容体の構造との関連で、受容体の正電荷領域はリジンまたはアルギニンと推測されているのである。そして、リガンドのニトロ基のO部分と受容体の+電荷部分、およびグアニジン部位のN<sup>+</sup>部分と受容体の-電荷部分の静電的な相互作用が重要と考えられている。これらは、ネオニコチノイドのリガンドとしての構造の必須部位には、ニトログアニジンまたはその類似構造があるからである。さらにニコチンの場合はニコチンのピリジン環の窒素原子と受容体との相互作用に水分子が関与していることが実験的に示されているため、イミダクロプリドの場合にも受容体との相互作用は直接的なものではなく、水分子が介在する可能性も考えられている。

私たちはこれまでに、ネオニコチノイド系化合物のイミダクロプリドと受容体の相互作用を解明することを目指してきた。本研究はその一環であり、図に示したイミダクロプリドにネオニコチノイドを代表させ、ネオニコチノイド受容体の+の部分にはL-リジンをを用いた。また、これらの相互作用に水分子が関与する可能性を検討するために、水分子を相互作用領域に加えたモデルも採用した。



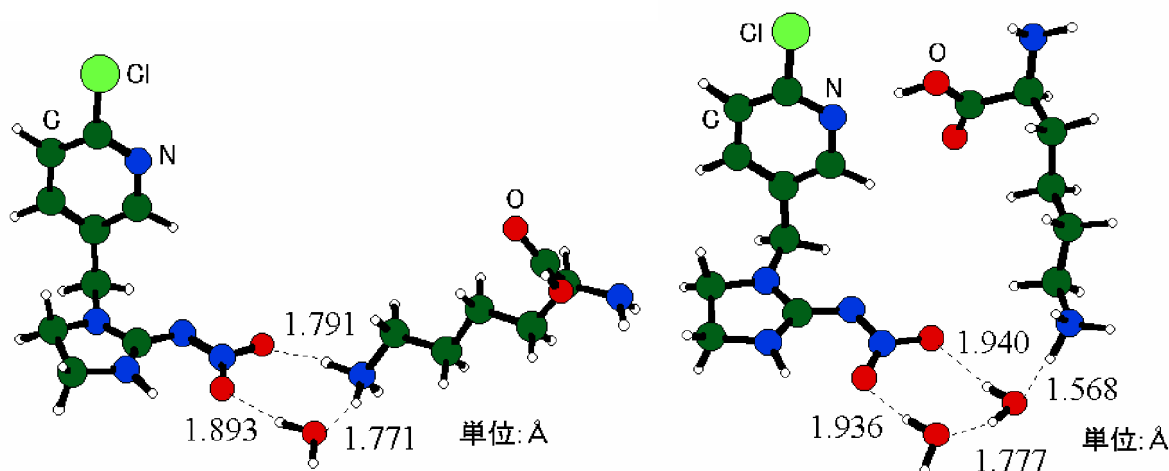
イミダクロプリド

### 【計算方法】

イミダクロプリドとプロトン化したL-リジンが直接カップリングしたもの、および相互作用領域に水分子が存在するモデルに関して安定構造を決定し、密度汎関数法によって安定化エネルギーを算出した。密度汎関数法計算は、B3LYP/6-31+G(d)レベルで Gaussian03 を用いて行った。分子構造描画等、結果の解析には MOLCAT、MOPLLOT および MOView を使用した。

### 【結果および考察】

イミダクロプリドとプロトン化したL-リジンのカップリングに関して、水分子を介さない直接相互作用もの、水分子を1個介したものの、水分子を2個介したものについてまで安定な構造が得られている。結合距離に関しては、たとえば直接結合の場合にはイミダクロプリドのNO<sub>2</sub>基のO原子と、L-リジンのNH<sub>3</sub>基のH原子との結合距離は1.661 Åである。また、水分子が1個関与した場合には、相互作用部位には3個の水素結合が形成されている。この結果、イミダクロプリドのNO<sub>2</sub>基とL-リジンのNH<sub>3</sub>基は直接的に相互作用しなくなる。さらに、水分子が2個関与した場合の構造は、全体の構造が折れてイミダクロプリドのピリジン環とL-リジンのカルボキシル基が大きく近づいている。この構造は、他のケースと異なって、イミダクロプリドのNO<sub>2</sub>基とL-リジンのNH<sub>3</sub>基の相互作用以外の相互作用(イミダクロプリドのピリジン環部分とL-リジンのカルボキシル基部分の相互作用)が含まれ、適切な構造からはずれている可能性がある。これに対して水分子が1個介在する構造には、そのような問題点はない。下に水分子が1個(左)ならびに2個(右)関与した場合の構造を示す。



イミダクロプリドとL-リジンのカップリングには水分子が関与すると考えられる。これは、イミダクロプリドとプロトン化されたL-リジンの相互作用による安定化エネルギーをみると、水分子を介さない直接的なカップリングよりも、水分子を介したもののの方が安定になることが示されているからである。水分子1個が相互作用に関与することで、14~15kcal/mol程度安定化が増大する。したがって、水分子が多く関与することが望ましいようにも思われるが、水分子が2個関与した場合の構造に関しては前述した構造上の問題があるので、現在さらに調べている。その他、詳細は当日発表する。