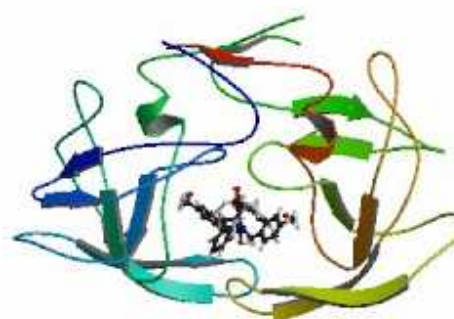


2P109

フラグメント密度汎関数法によるHIV-1プロテアーゼ複合体の結合エネルギー計算

(筑波大院・化) 星野 雅一, 下堂 靖代, 守橋 健二

【序】エイズ治療において逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤が主な治療薬であり、その両方を用いたカクテル療法が現在の主な治療法である。これまで多くのプロテアーゼ阻害剤が開発されてきたが、エイズウィルスの突然変異種への対応や、より高活性な阻害剤の開発のためには、阻害剤とプロテアーゼ間の相互作用を分子論的に理解する必要がある。本研究ではフラグメントDFT法(F-DFT)によってHIV-1プロテアーゼと、その阻害剤DMP323間の結合エネルギーをB3LYP/6-31G、6-31G*によって計算した。加え、F-DFTの計算結果とフラグメント分子軌道法(FMO)の計算結果の比較を行った。



HIV-1 プロテアーゼと阻害剤DMP323

【計算対象】HIV-1プロテアーゼは単量体が99残基で2量体を形成する酵素であり、原子数は3120、電子数11838である。阻害剤DMP323は原子数80、電子数302である。これらが構成する複合体の原子軌道の総数は6-31Gにおいて17302、6-31G*において26626である。

【計算方法】 計算法はFMO とF-DFT を用いた。基底関数はFMO では、6-31G、6-31G*、F-DFT では6-31G、6-31G*を用いた。F-DFT 計算法では、交換相関汎関数にB3LYP、PBE0 を使用した。計算で用いた構造の座標データは、NMR の測定データ(PDB code:1BVE)[1]を用い、プロテアーゼと阻害剤DMP323 間の結合エネルギーの一点計算を行い結果の比較と検討を行った。また、各計算法においてフラグメント計算における1 フラグメント当たりの残基数を変化させ、収束性、計算時間の比較、検討を行った。また、三中心積分近似、点電荷近似、Dimer-es近似を用いて計算の高速化を行い、収束性を向上させるため、収束条件を変化させて計算を行った。計算環境はQuad-Core Xeon(2.6GHz)×2、計8CPUを使い、1CPUあたり1500MBのメモリを割り当てABINIT-MPプログラムを用い、並列計算を行った。

【結果と考察】 各計算法により計算された結合エネルギーを表1に示す。

表1 各計算法におけるHIV-1プロテアーゼと阻害剤DMP323間の結合エネルギー

計算方法	フラグメント中の残基数	結合エネルギー(kcal/mol)
FMO/6-31G	1	-81.87
	2	-74.46
F-DFT/B3LYP,6-31G	1	-37.15
	2	-31.69
F-DFT/PBE0,6-31G	1	-15.67
F-DFT/B3LYP,6-31G*	1	-34.29

HIV-1 プロテアーゼと阻害剤 DMP323 間の結合エネルギーの計測は行われていないが、他の阻害剤と HIV-1 プロテアーゼとの結合エネルギー研究[2]から 10 kcal/mol から 30 kcal/mol が妥当な結合エネルギーであると考えられ、F-DFT によって計算された結合エネルギーが FMO 法に比べ、より実験値に近い結果を得たと考えることができる。

次にフラグメントの中で DMP323 との相互作用が大きいものをまとめた、グラフ 1 を示す。凡例は F-DFT においては用いた汎関数で示している。また末尾のアルファベットは単量体の A 鎖と B 鎖を示している。また横軸の数字はフラグメントに含まれる残基番号を示している。値が正の場合は斥力、負の場合は引力を示している。

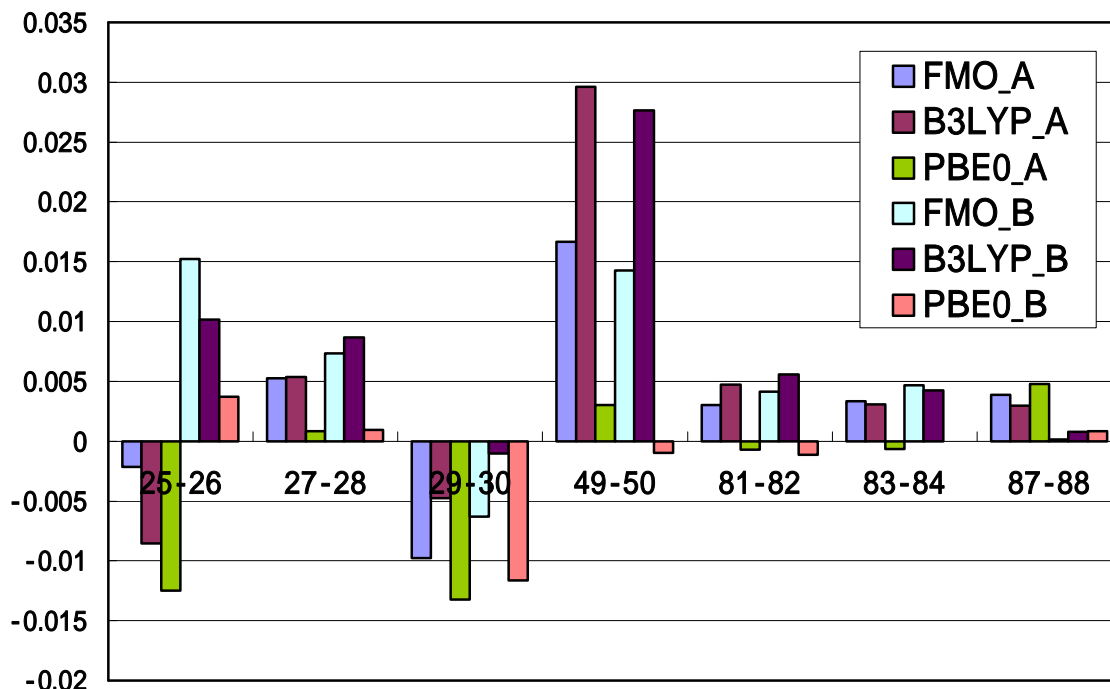


図 1 各計算法における相互作用の大きいフラグメントと阻害剤間の相互作用エネルギー(a.u.)

上のグラフより、計算法の違いによってフラグメントと阻害剤の相互作用の様子が大きく異なって見積もられることがみてとれる。活性部位を含む 25-26 のフラグメントでは A 鎖と B 鎖で斥力と引力が逆転しており、対称性があるもののその働きは非等価であることが分かった。FMO 法と B3LYP では傾向に大きな差は見られなかったが、PBE0 は他と大きく異なる計算結果となった。全体として相互作用の大きさに独自の傾向を示し、49-50,81-82 のフラグメントでは PBE0 の相互作用が他の計算法に比べ、相互作用が斥力と引力が逆転して計算される様子が見られた。

【文献】

- [1] T. Yamazaki et al., Protein Science, 5, 495 (1996).
 [2] C. Shuman et al., J.Mol.Recognit, 17, 106 (2004).