

## 2P115

### MD シミュレーションを用いた HIV プロテアーゼの理論的研究

(金沢大学大学院・自然\*、北陸先端大学・マテリアル\*\*) ○中村 力\*、松本 圭介\*、  
岩山 将士\*、水上 卓\*\*、齋藤 大明\*、西川 清\*、長尾 秀実\*

## 序

後天性免疫不全症候群 (AIDS) は発症することで患者の免疫機能が低下する深刻な感染症である。HIVウイルスが自己複製に必要なタンパク質を生成する過程に、ポリプロテインを切断し、ウイルス粒子の構成とRNAのパッケージングに貢献する3つのタンパク質 (p24,p17,p7)などを生成する過程が存在する。このときHIVプロテアーゼはポリプロテインを切断する役割を担う。

HIVプロテアーゼの活性部位に阻害剤を結合させれば、ポリプロテインを切断するのを妨害し、HIVウイルスの増殖を抑えることができると考えられる。ここで、阻害剤の物質として必要な条件はHIVプロテアーゼに切断されないことと、結合時間が結合していない時間と比べて十分長いことである。トリペプチドが阻害剤として適切かどうか判断するときHIVプロテアーゼとトリペプチドの結合の安定性について調べる必要がある。

本研究では分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、阻害剤であるトリペプチドを含む HIV プロテアーゼおよび、トリペプチドを含まない HIV プロテアーゼの 300K の温度下における溶液中での溶媒和自由エネルギーの計算を行い阻害剤を含む HIV プロテアーゼの安定性について考察した。

## 計算

初期のタンパク質構造は、Protein Data Bank(PDB)に登録されている HIV プロテアーゼとトリペプチドの結晶構造 PDB ID:1A30 (図1)と、阻害剤のトリペプチド (図2) を取り除いた各々の構造に水素を付加し初期構造とした。以後前者をモデル1、後者をモデル2とする。

図1の HIV プロテアーゼには、ポリプロテインを加水分解する際、活性部位になると考えられる空洞が存在する。その空洞にトリペプチドが収まっている。また、アミノ酸配列の同じ2本の鎖が水素結合によって結合し、対称性の高い構造を保っている。本研究において MD シミュレーションに用いる力場には AMBER8 プログラムパッケージ (Amberforce filed 03)を用いて、TIP5P 剛体モデルの水分子をそれぞれモデルAに6536個、モデルBに6517個配置し、

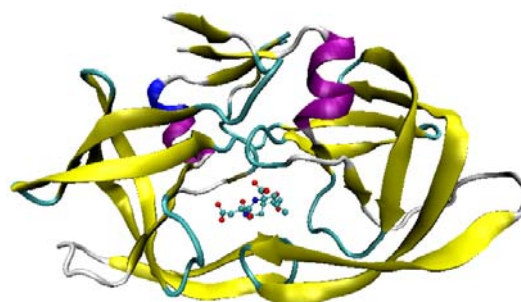


図1 : HIV プロテアーゼの高次構造

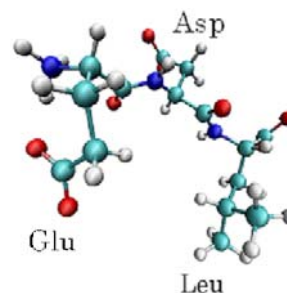


図2 : トリペプチド

カットオフ半径 8 Å、温度 300K で NVT アンサンブルの MD シミュレーションを 4 ns 行った。

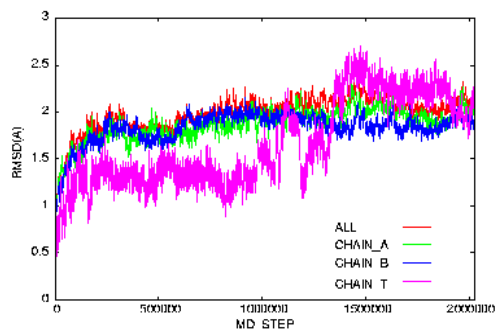


図 3：モデル 1 の RMSD のグラフ

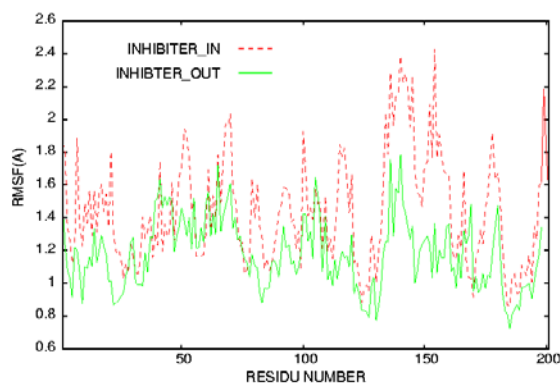


図 4：破線はモデル 1、線はモデル 2 の RMSF である。

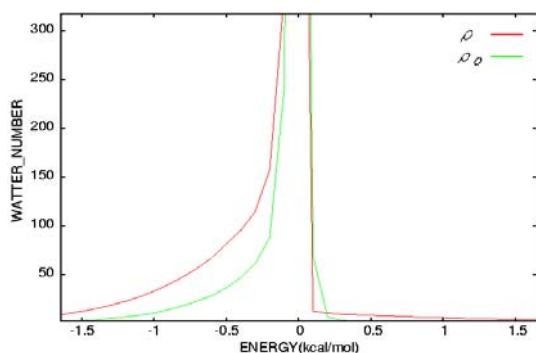


図 5：モデル 1 のエネルギー分布  $\rho$ 、 $\rho_0$  縦軸は分布密度、横軸はエネルギー  $\epsilon$

## 結果と考察

根平均二乗変位 (RMSD) や根平均二乗変位揺らぎ (RMSF) などから HIV プロテアーゼの構造が安定な状態になるのを確認した上で溶媒和自由エネルギーを計算を行う。図 3 は横軸が MD のステップ数で縦軸が RMSD のグラフで計算している系が熱平衡に達すると RMSD の値が安定する。また図 4 の横軸は残基番号で縦軸は RMSF で、モデル 2 は図の中央にひいた縦線に対して対称的なアミノ酸配列をしているため熱平衡に達すると、図の左右が対称的になる。MD シミュレーションの結果から  $\rho(\epsilon)$  及び  $\rho_0(\epsilon)$  を計算すると、図 5 のような結果を得た。縦軸はモデル 1 のエネルギー分布  $\rho(\epsilon)$  及び  $\rho_0(\epsilon)$  で横軸はエネルギー  $\epsilon$  を表しモデル 2 も同様にエネルギー分布を計算する。これらのエネルギー分布を用いて計算した溶媒和自由エネルギーは

$\Delta\mu$  (モデル 1) = -36.4 kcal/mol、 $\Delta\mu$  (モデル 2) = -22.3 kcal/mol となった。

モデル 1 とモデル 2 の値を比較すると、モデル 1 の方が小さくトリペプチドは HIV プロテアーゼを安定させる働きがあると言える。エネルギー差は 14.1 (kcal/mol) である。

なお、MD の計算はさらに続ける予定でその後の溶媒和自由エネルギーや、その他の計算結果及びそれらの考察については当日発表する。

## [参考文献]

1) N. Matubayasi et al., *J. Chem. Physics*, **119**, 18, 9689 (2003)