

HIV-1 プロテアーゼ複合体における相互作用エネルギー： vdW 補正項を取り入れたフラグメント密度汎関数計算

(筑波大院・化^{*}, 安田女子大・薬^{**}) ○岩瀬 智行^{*}, 下堂 靖代^{**}, 守橋 健二^{*}

[序論]

タンパク質分解酵素である HIV-1 プロテアーゼ(HIV-1 PR)は、あらかじめ合成された HIV の前駆体となるタンパク質を切断する働きを持つ。その機能を発現させる活性部位は Asp25, Asp125 であることが知られている[1]。HIV-1 PR 阻害剤は、この活性部位に入り込み、大きな結合エネルギーを得ることで外れなくなくなり、その機能を阻害する。本研究では DMP323, indinavir, lopinavir, TMC114 の4種の阻害剤についてフラグメント密度汎関数計算 (F-DFT 計算)[2]を行った。阻害剤についても図1から図4のようにフラグメント分割し、阻害剤の各フラグメントと HIV-1 PR の主要な残基との相互作用を検討することで、阻害剤の重要な部位を発見することを目的とする。

[計算方法]

計算には ABINIT-MP(DFT-version)プログラムを用い、B3LYP / 6-31G 基底による F-DFT 計算を行った。F-DFT 計算の際、HIV-1 PR だけでなく阻害剤もフラグメントに分割することにより、フラグメントごとに相互作用エネルギーを見積もった。相互作用を検討する HIV-1PR の残基は、活性部位の Asp25 および P2 binding pocket 部位[3]である Ala28, Asp29, Asp30, Ile50 と、それぞれに対応する B 鎖の残基に絞った。

また、相互作用エネルギーの見積もり精度を良くするために vdW 補正項[4]を取り入れた F-DFT-D 計算も行った。今回用いた基底関数レベルは比較的小さく、BSSE が大きいことが予想されたので counterpoise 法による BSSE 補正も行った。

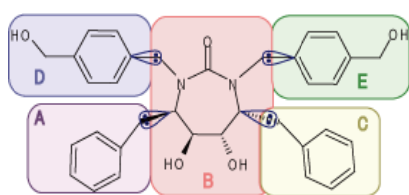


図 1 阻害剤 DMP323 のフラグメント分割

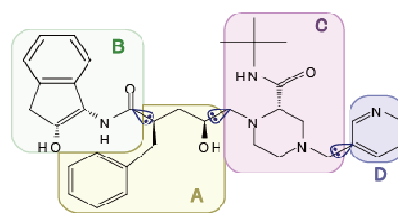


図2 阻害剤 indinavir のフラグメント分割

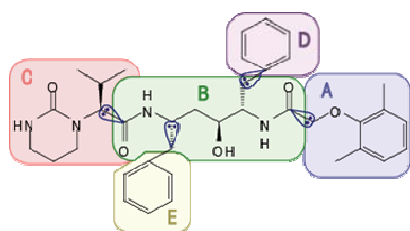


図 3 阻害剤 lopinavir のフラグメント分割

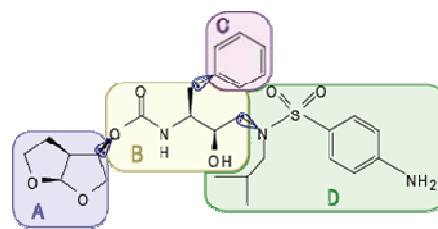


図4 阻害剤 TMC114 のフラグメント分割

[結果・考察]

DMP323 各フラグメントと、HIV-1 PR の主要な残基との相互作用エネルギー解析の結果から、DMP323 はフラグメント B において、Ala128 や Ile150 など活性部位以外の残基との引力が顕著であることがわかった。lopinavir や indinavir ではこのフラグメント B に相当する-OH 基を有する部位が、活性部位である Asp25 などと強く相互作用する様子が確認できた。そのため阻害剤の中央部に位置する-OH 基が HIV-1PR の主要な残基との相互作用に大きく関わっているのではないかと考える。また、indinavir, TMC114 の相互作用エネルギー解析により、阻害剤の末端に位置するフラグメントは顕著に活性部位以外の残基と相互作用をしていることが確認された。特に、図2の indinavir のフラグメント B は Asp129 と-22.60kcal/mol の大きな引力を示し、今後の阻害剤開発の手がかりになると思われる。

また DMP323, indinavir, lopinavir について、vdW 補正項を取り入れる前後の結合エネルギーの値を表1に示す。この結果より vdW 補正を取り入れると、かなり大きな結合エネルギーを示す傾向にあることがわかる。ここで BSSE 補正をすべく、HIV-1 PR が取り込む BSSE エネルギー、阻害剤が取り込む BSSE エネルギーをそれぞれ計算した。例えば DMP323 複合体においてはこれら BSSE エネルギーの和は 2.30×10^{-5} kcal/mol と非常に小さい値であった。他の阻害剤の複合体でも同様な値である。これは HIV-1 PR と阻害剤の分子の大きさが違いすぎるためだと思われる。HIV-1 PR はおよそ 3000 原子、阻害剤はおよそ 50 原子程度であり、BSSE エネルギーを取り込む範囲が狭いためであると考えられる。

相互作用エネルギーに対し、BSSE 補正を施した例を図5に示す。このとき、補正した BSSE エネルギーの値は、1~5 kcal/mol 程度であった。しかし Asp129 の相互作用エネルギーは、安定化の方向に補正されている。F-DFT では周囲のフラグメントからの静電エネルギーの取り込みや、フラグメント化の際の軌道の回転があるため、従来の補正の方法では不十分であると考えられる。そのため、F-DFT や FMO 法の相互作用エネルギー解析に特化した、BSSE 補正法の開発が今後の課題となる。

表1 vdW 補正前後の結合エネルギーの値
(単位は kcal/mol)

阻害剤	結合エネルギー (vdW 補正前)	結合エネルギー (vdW 補正後)
DMP323	9.93	133.57
Indinavir	28.47	156.96
Lopinavir	24.97	140.35

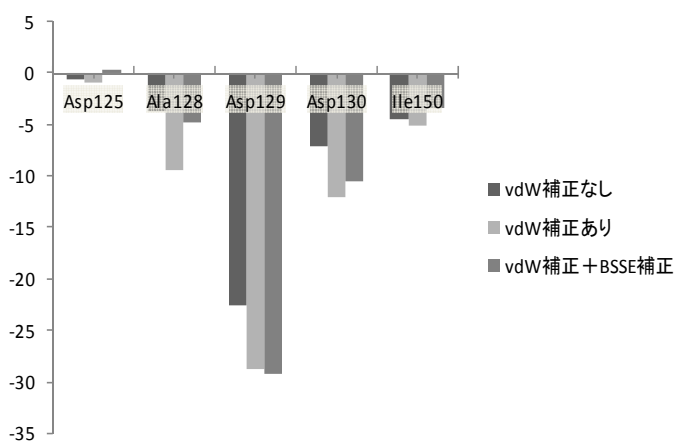


図5 indinavir fragment B と、HIV-1 PR 残基との相互作用エネルギー(単位は kcal / mol)

[参考文献]

- [1] J. Trylska et al., *Protein Sci.*, **13**, 513(2004) .
- [2] Y. Shimodo et al., *J. Mol. Struct.(Theochem)*, **770**, 163(2006).
- [3] K. Nivesanond et al., *Int. J. Quantum Chem.*, **105**, 292(2005) .
- [4] S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **27**, 1787(2006).