

2P104 HIV プロテアーゼ複合体における QM/MM 計算による構造最適化
(筑波大学院・化) ○神立 倫明, 守橋 健二

Geometry optimization by the QM/MM calculation in HIV protease complexes
(Dept. of Chemistry, Univ. of Tsukuba) ○Kandatsu Tomoaki, Morihashi Kenji

[序]

人免疫不全ウイルス (HIV) が増殖する際、感染した細胞に自身を構成するたんぱく質と RNA を作らせる。このたんぱく質はいくつかのたんぱく質をつないだ一本鎖の前駆体タンパク質を構成する。HIV-1 プロテアーゼはこの前駆体タンパク質を適切なサイズのたんぱく質に切断する役割があり、切断後、感染力のあるウイルスが導かれる。

HIV-1 プロテアーゼ阻害剤はタンパク質分解酵素に強く結合することでプロテアーゼの活動を阻害し、感染力をなくすことで増殖を防ぐことができる。ただし阻害剤はプロテアーゼのアミノ酸側鎖に結合することが多く、アミノ酸を変異させることで耐性を得やすい⁽¹⁾という特徴がある。したがって、プロテアーゼに耐性を与えない阻害剤の開発が必要となる。

今回の研究では QM/MM 計算のうちの ONIOM 法⁽²⁾を用いて、構造最適化を行い、HIV-1 プロテアーゼと阻害剤複合体の構造を求めた。

[計算方法]

阻害剤としてインディナビル, ロピナビル, DMP323, TMC114 を対象として計算を行った (図 1)。

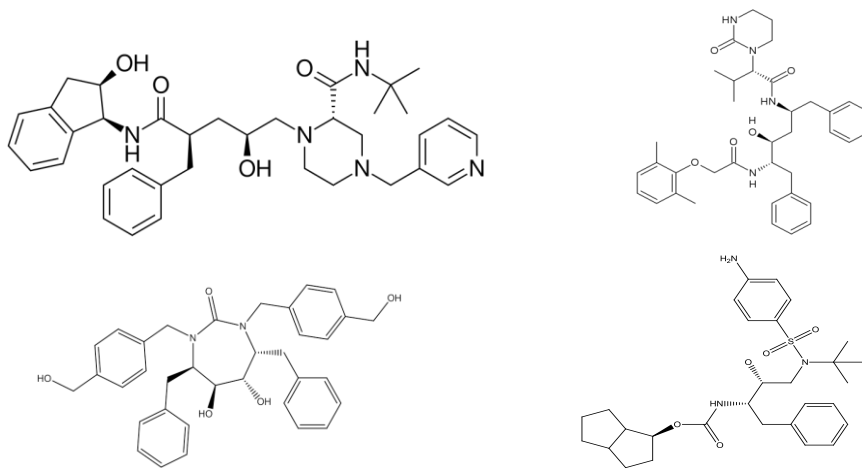


図 1 : インディナビル (左上) , ロピナビル (右上) ,
DMP323 (左下) , TMC114 (右下) の構造式

各阻害剤の初期構造として Protein Data Bank にある X 線構造解析により得られた構造を用いた。各構造には水素が付加されていなかったため Amber10 により水素を付加した。その後、Amber10 を用いて HIV-1 プロテアーゼの周りに構造水として水の溶媒和 (TIP3P) ボックスを配置した。この時、各構造に対し 7000-9000 個の水分子を配置した。次に系の電荷を中和するために、カウンターイオンとして DMP323 には Cl を 6 個、インディナビル、ロピナビル、TMC114 には Cl を 5 個、それぞれ配置した。

これらの構造に対して阻害剤、活性部位である ASP25, ASP125, さらに阻害剤の隣接残基である Asp29, Ile50, Asp129, Ile150 を QM 部位とし、その他の部位を MM 部位として ONIOM 計算による構造最適化を行った。構造最適化には Gaussian09 を用い、QM 部位は B3LYP/6-31G(d,p) を、MM 部位には Amber を用いた。Amber 力場は parm96 を用いた。

[計算結果]

X 線構造解析により得られた構造と最適化した構造の慣性主軸をあわせて、結合距離や結合角のズレがどの程度生じたかを調べた。また、複合体の最適化構造から阻害剤の構造のみを取り出し(1)、孤立した阻害剤だけを最適化した構造(2)と、X 線構造解析により得られた構造(3)について、エネルギーを比較した。ロピナビルについては、(2) > (1) > (3) の順にエネルギーが低くなった。図 2 にロピナビルの X 線構造解析により得られた構造(3)と ONIOM 法で最適化した構造(1)を示した。主鎖に対する環状構造の二面角に注目してみるとロピナビルの 4 つの環状構造のうち、右下の環状構造以外の二面角の変化は 3-4° とあまり変化が生じていなかったが、右下の環状構造の二面角の変化は 12-15° と X 線構造解析の構造のほうが鎖状構造に対して直角になっていた。これは隣接残基 Ile50 と水素結合しているロピナビルの酸素が右下の環状構造に結合していることが変化の原因であると考えた。



図 2: ロピナビルの X 線構造解析による構造 (左) と ONIOM 法で最適化した構造 (右)

[参考文献]

- (1) 岩田理子, 吉田慎哉, 原田寧, 日薬理誌, 132, 363-369 (2008).
- (2) K. Morokuma, Bull. Korean Chem. 24, 797-801 (2003).