

2D05

## B型肝炎ウイルスの薬剤の吸収に関する自由エネルギー計算

<sup>1</sup>名大院工

○浦野 諒<sup>1</sup>, 吉井 範行<sup>1</sup>, 篠田 渉<sup>1</sup>, 岡崎 進<sup>1</sup>

### Free energy evaluation of drug absorption on Hepatitis B virus capsid

○Ryo Urano<sup>1</sup>, Noriyuki Yoshii<sup>1</sup>, Wataru Shinoda<sup>1</sup>, Susumu Okazaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Materials Chemistry, Nagoya University, Japan

#### 【Abstract】

Hepatitis B virus (HBV) causes liver disease, and drugs for HBV such as entecavir can render the virus inactive. A new and more effective drug is required for HBV treatment to prevent HBV recurrence. For this purpose, researchers have made an effort to understand the fundamental mechanism of drug. For example, they confirmed the entecavir inhibits reverse transcription. On the other hand, molecular understanding for drug and HBV has been developed less. In this work, computer simulation is used to explore the mechanism of how drug interacts with HBV capsid. Using the free energy evaluation, we explore a possible mechanism of efficient drug adsorption into the HBV capsid. Counterion treatment in a charged drug is important for efficiency and accuracy. We will report the results on the day.

#### 【序】

B型肝炎は、世界で年間約100万人近くの死者と、2億人近くの患者を引き起こしている[1]。一方で、この病に対する現在の市販薬では、ウイルスを消滅させる能力はなく、薬剤耐性が起きる前にその活性化がなくなるようにする治療法となっている。そのため、より有効で効果が高く、また薬剤耐性が起きにくい薬の開発が急がれている。現在の薬は、HBVの逆転写を阻害することで増殖を減少させていることがわかっているがその分子メカニズムの違いは不明瞭である。さらに、薬剤毎に必要な摂取量の違いがどのように生じているかなども不明である。そこで、当研究グループでは、コンピュータシミュレーションを用いて、全原子のウイルスシミュレーションを行い、既存薬剤に対する知見を得て、新薬の開発に対する指針を得ることを目標としている。本研究では自由エネルギー計算を行うことで、まずカプシド内と肝細胞内での濃度差を求めることで各薬剤の必要な量がどのように決まっているかを考察することを目的としている。この目的を達成するため、図1のように、移動の自由エネルギー差 $\Delta\Delta G$ を求める必要があるがここでは、 $\Delta G_1$ と $\Delta G_2$ より求める。

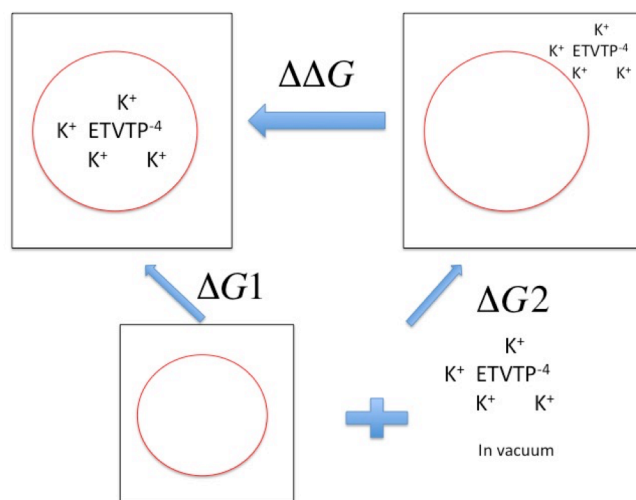


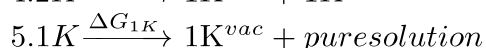
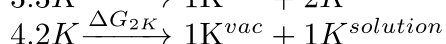
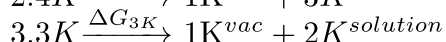
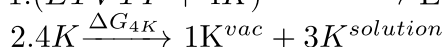
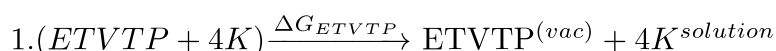
Fig. 1: Transfer free energy of a charged drug (ETV) with 4 counterions (K) from liver cell to capsid core

まず肝細胞水溶液条件中でカプシドが存在しない場合にカウンターイオンに関する取扱いについて複数の方法で求めることで、効率のよい計算過程を検討する。検討後、カプシド全体系(800万原子系)において自由エネルギー計算を行う。

### 【方法 (実験・理論)】

プログラムパッケージ MODYLAS[2]により、全原子分子動力学法を用いて熱力学積分法により自由エネルギー計算を行う。静電相互作用は高速多重極子展開法(FMM)に荷電系の取扱いを拡張した方法で取り扱っている。そこで用いる方法は homogenous background charge density (BCD)と呼ばれる様な電荷を挿入することで、系から荷電薬剤が抜けた場合の電荷の変化を相殺し、溶媒系を中性化する。

最も単純な計算過程は、一つずつ薬剤とカウンターイオンを引き抜く次の過程である



これらにより

$$\Delta G_2 = \Delta G_{ETVTP} + \Delta G_{4K} + \Delta G_{3K} + \Delta G_{2K} + \Delta G_{1K}$$

と上の結果を与える。

### 【結果・考察】

実際に上の過程でそれぞれ計算した値が表1に与えられている。このシミュレーションにおいては、各中間状態は 2ns 以内の計算で累積平均が収束しており、最終的に得られた誤差は 4kJ/mol 程度と精度の良い値が得られた。この計算時間と収束精度を基準として他の過程を計算して、比較している。

本手法では、BCD を用いることで、溶質とカウンターイオンを一つずつ引き抜く計算によって、計算過程の1つで上記の精度と収束が達成できた。もう一つのカプシド系の過程において、必要な精度も同程度であり、こちらについては当日に報告する予定である。

Table 1. Free energy of each process calculated in liver cell environment

	$\Delta G_2$	$\Delta G_{ETVTP}$	$\Delta G_{4K}$	$\Delta G_{3K}$	$\Delta G_{2K}$	$\Delta G_{1K}$
[kJ/mol]	3449 ± 4	1774	264	367	470	574

上記の方法は上のように5つの独立な自由エネルギー計算が必要となっており、多くの計算が必要となる。

そのため、荷電溶質とカウンターイオンを同時に引き抜く過程で同等の収束が得られる方法が存在するかを考えている。このような場合に、複数のカウンターイオンの取扱いに関して適切な方法を検討した前例が少ないため、いろいろなやり方を検討する必要がある。これらは今後多くの薬剤の自由エネルギー計算が行われる場合にも興味深い事例となるであろう。

### 【参考文献】

[1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

[2] Andoh, Yoshimichi et al. (2013). Journal of Chemical Theory and Computation 9.7, pp. 3201–3209.