



HIV-1プロテアーゼ複合体における 相互作用エネルギーの密度汎関数計算

筑波大学数理物質科学研究科化学専攻

○岩瀬 智行, 守橋健二



研究背景

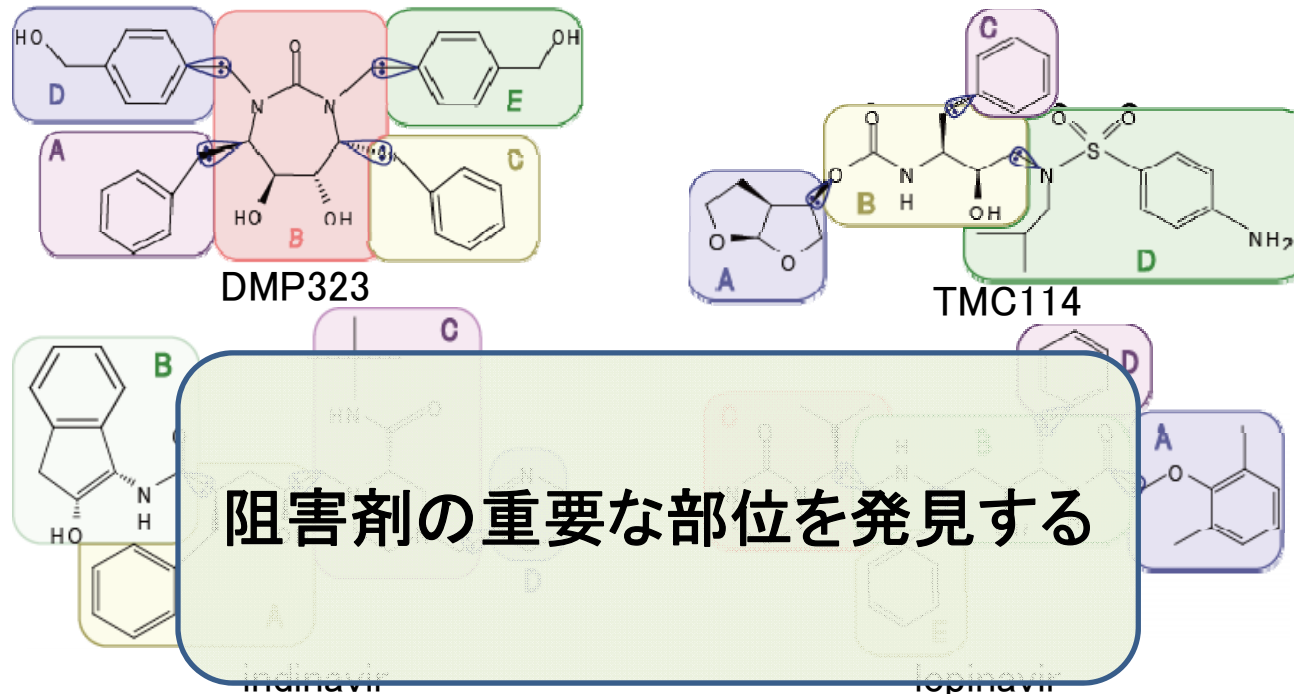
- HIV-1プロテアーゼ (HIV-1 PR)は薬剤耐性を得やすい
- 継続的な阻害剤の開発が必要
- 阻害剤の一部をモデル化した計算では、モデルの大きさの影響がでてしまう^[1]

[1] S. Sirois et al. : *J.Comput.Chem.*, **24**, 1110(2003).



目的

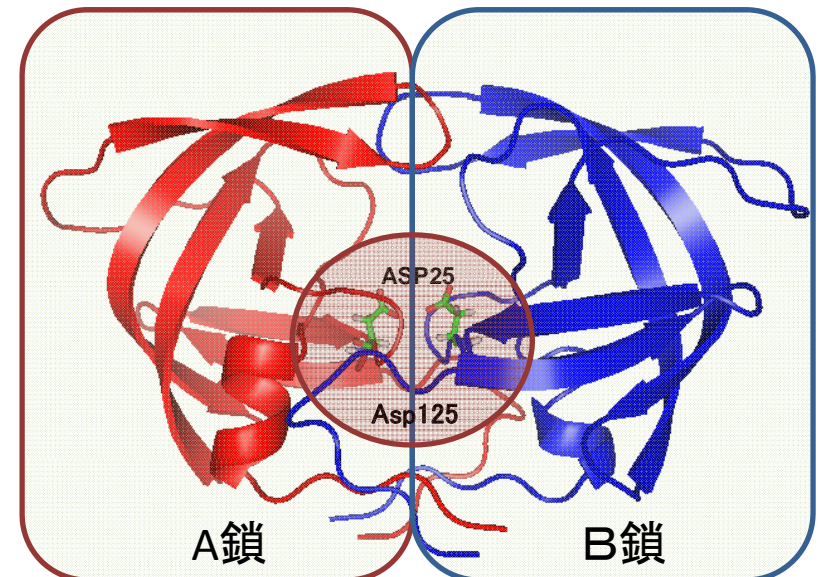
- 本研究ではDMP323, TMC114, indinavir, lopinavirの4種の阻害剤を対象
- それぞれをフラグメントに分割する





計算対象 (protease)

- HIV-1 PRは99残基のタンパク質による二量体
- 活性部位はAsp25およびAsp125
- 阻害剤と主要な相互作用をしている残基を Asp25, Ala28, Asp29, Asp30, Ile50とした^[2]

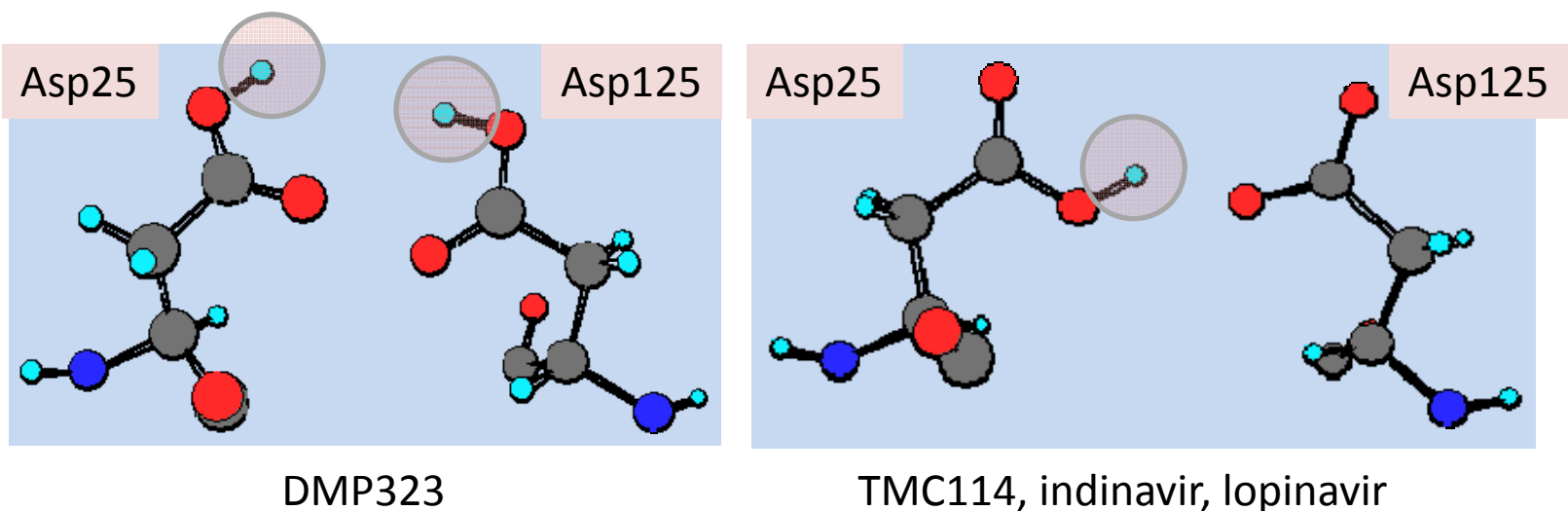


[2] K. Nivesanond et al. : *Int. J. Quantum Chem.*, **105**, 292(2005).



計算対象 (protease)

- 活性部位のプロトン化状態はNMR測定^[3]に基づく



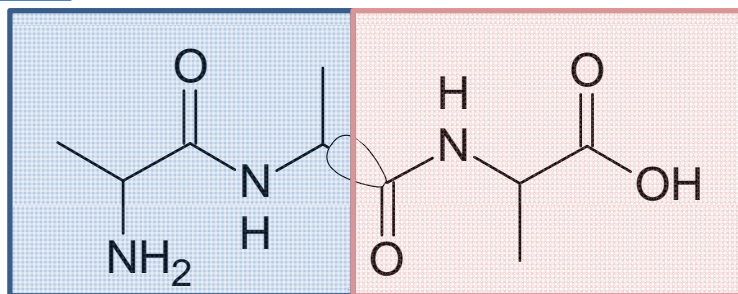
[3] Y.X. Wang et al. : *Biochem.*, **35**, 9945(1996).



計算方法

- 使用プログラム : ABINIT-MP(DFT-version)
- 計算法 : B3LYP / 6-31G Fragment-DFT計算

FMO 法



相互作用エネルギー

相互作用エネルギー

阻害剤

利点

- フラグメントごとの並列化が可能
- 相互作用エネルギーが算出可能

FMO法にDFTを盛り込んだF-DFT法はGAMESSとAbinit-MPのみ



結果(フラグメント化による影響)

- DMP323, indinavirではフラグメント分割によるエネルギー誤差の影響がある
- フラグメントごとの定性的な比較には問題なし

阻害剤	分割前 (a.u.)	分割後 (a.u.)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$
DMP323	- 1840.54055	- 1840.53279	4.86
lopinavir	- 2032.20039	- 2032.19968	0.45
indinavir	- 1972.99112	- 1972.97535	9.89
TMC114	- 2138.24002	- 2138.24070	0.42



結果 (結合エネルギー)

Binding Energy

$$\Delta E = (E_p + E_i) - E_c$$

ΔE : 結合エネルギー

E_p : PRのみのエネルギー

E_i : 阻害剤のみのエネルギー E_c : 複合体 (PR+阻害剤) のエネルギー

・結合エネルギーが正に大きいほど、強い引力

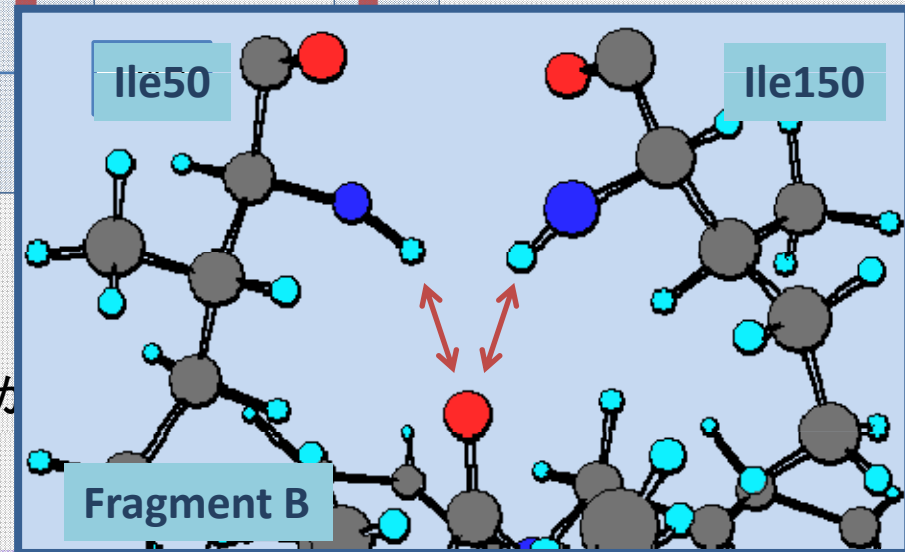
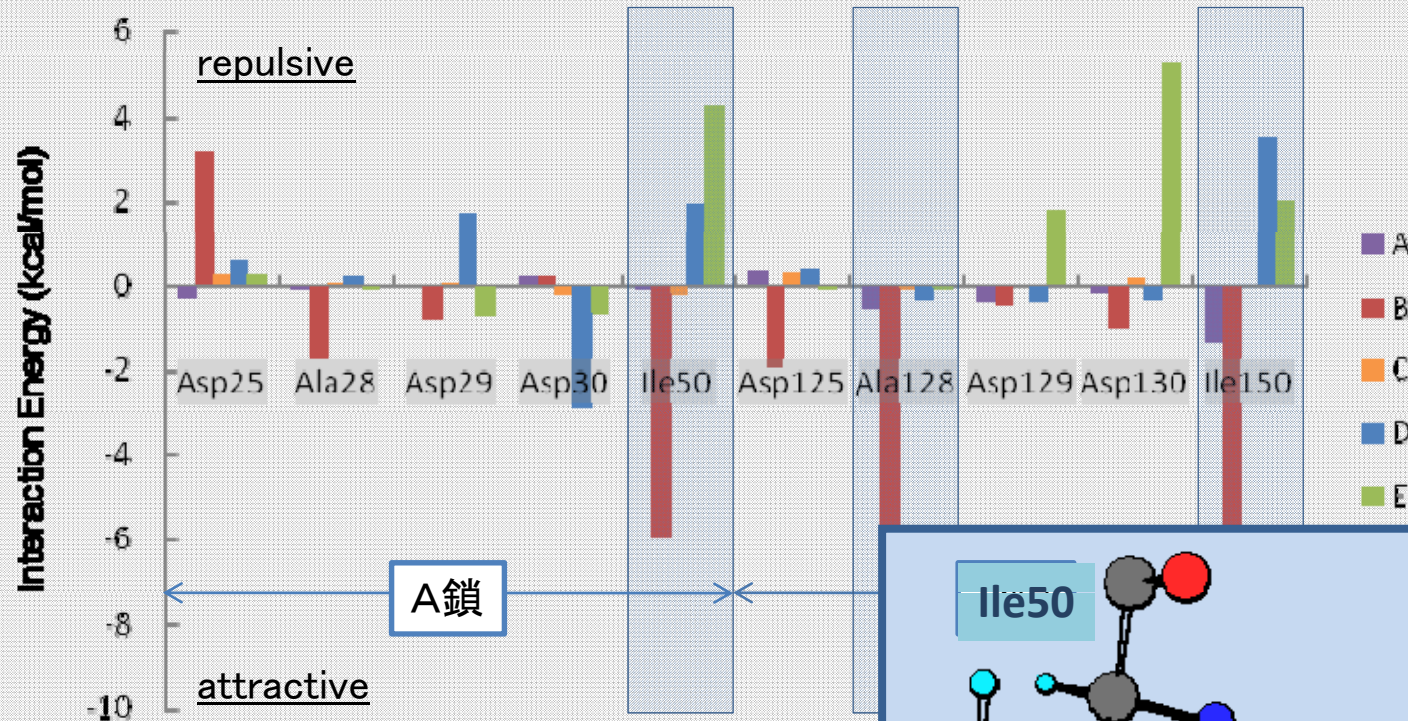
・ IC_{50} は低いほど阻害能が高い

阻害剤	ΔE (kcal/mol)	IC_{50} (μM)
DMP323	9.93	-
Lopinavir	24.97	0.007 ^[4]
Indinavir	28.47	0.047 ^[4]
TMC114	43.35	0.003 ^[4]

[4] Koh et al. : *J. AIDS Research*, **7**, 17(2005).



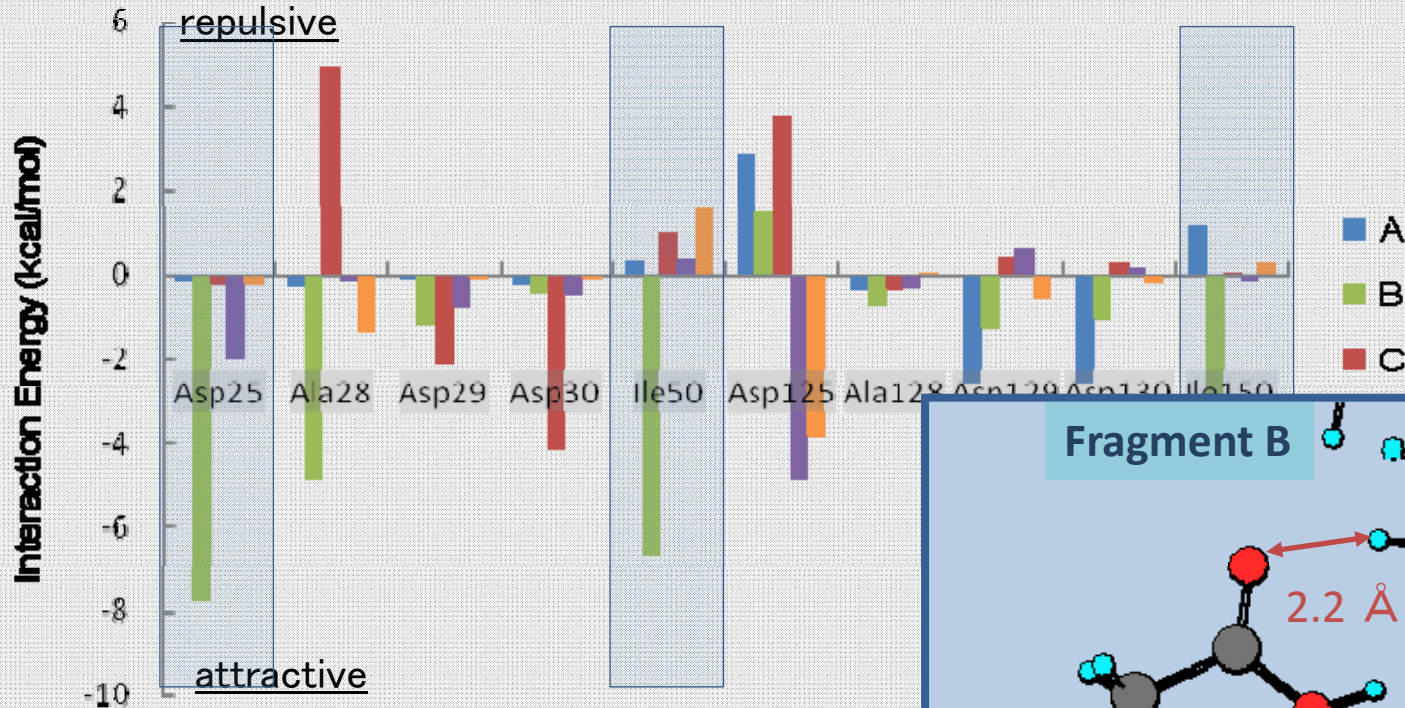
結果 (DMP323)



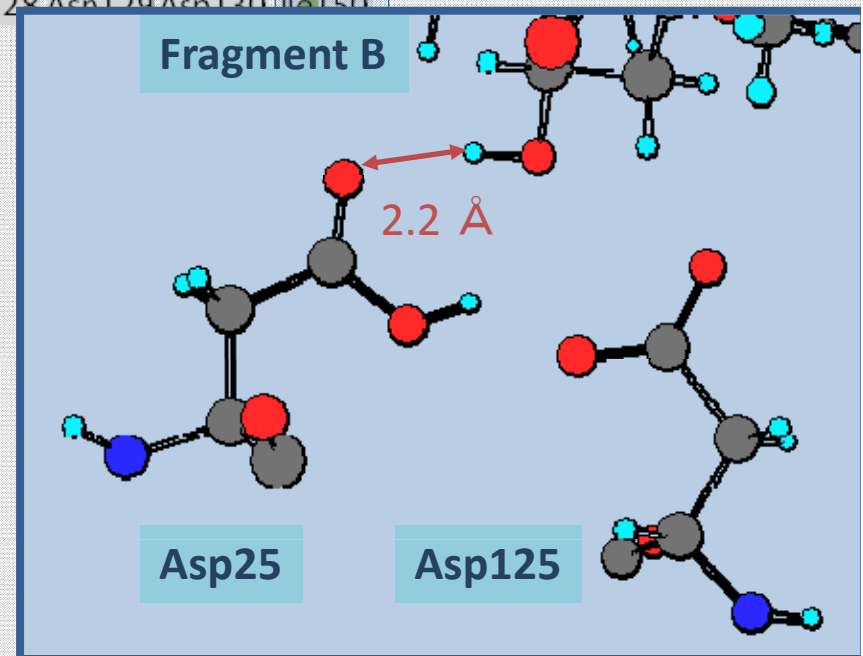
Fragment Bの活性部位以外との相互作用が



結果 (lopinavir)

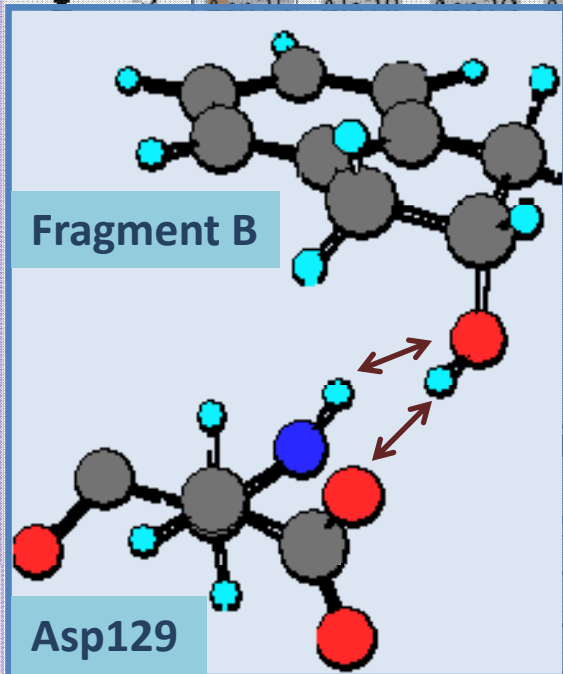
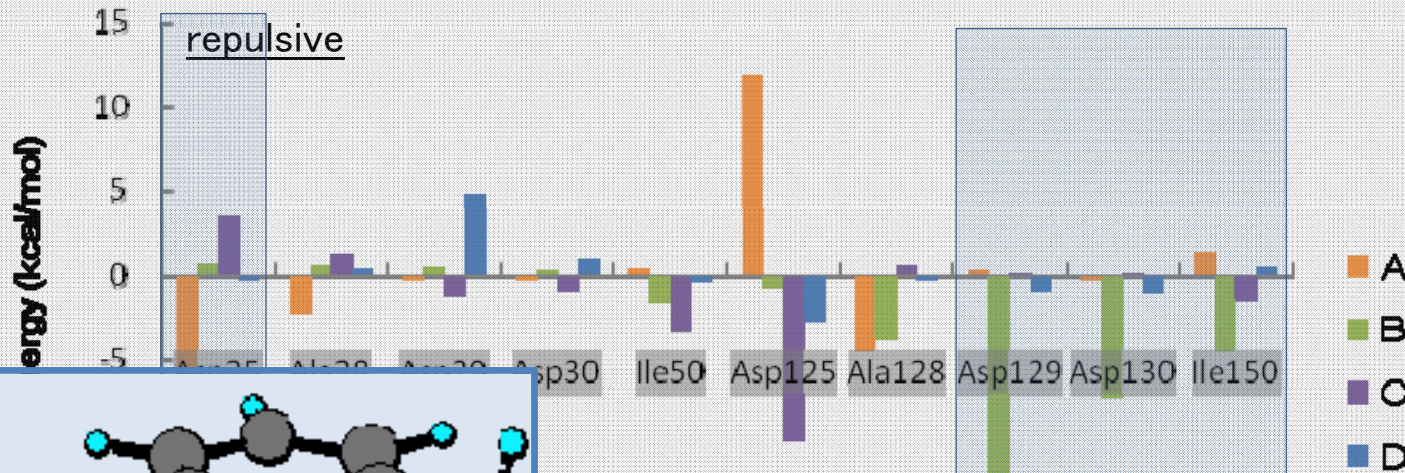


Fragment Bが活性部位 (Asp25)および Ile50,Ile150と強い引力を示す





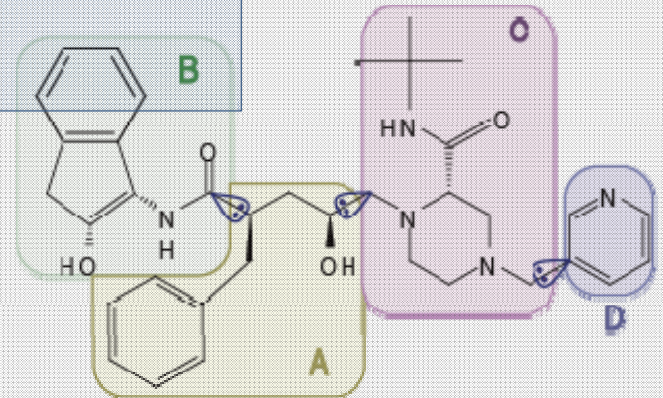
結果 (indinavir)



-22.60 kcal /mol

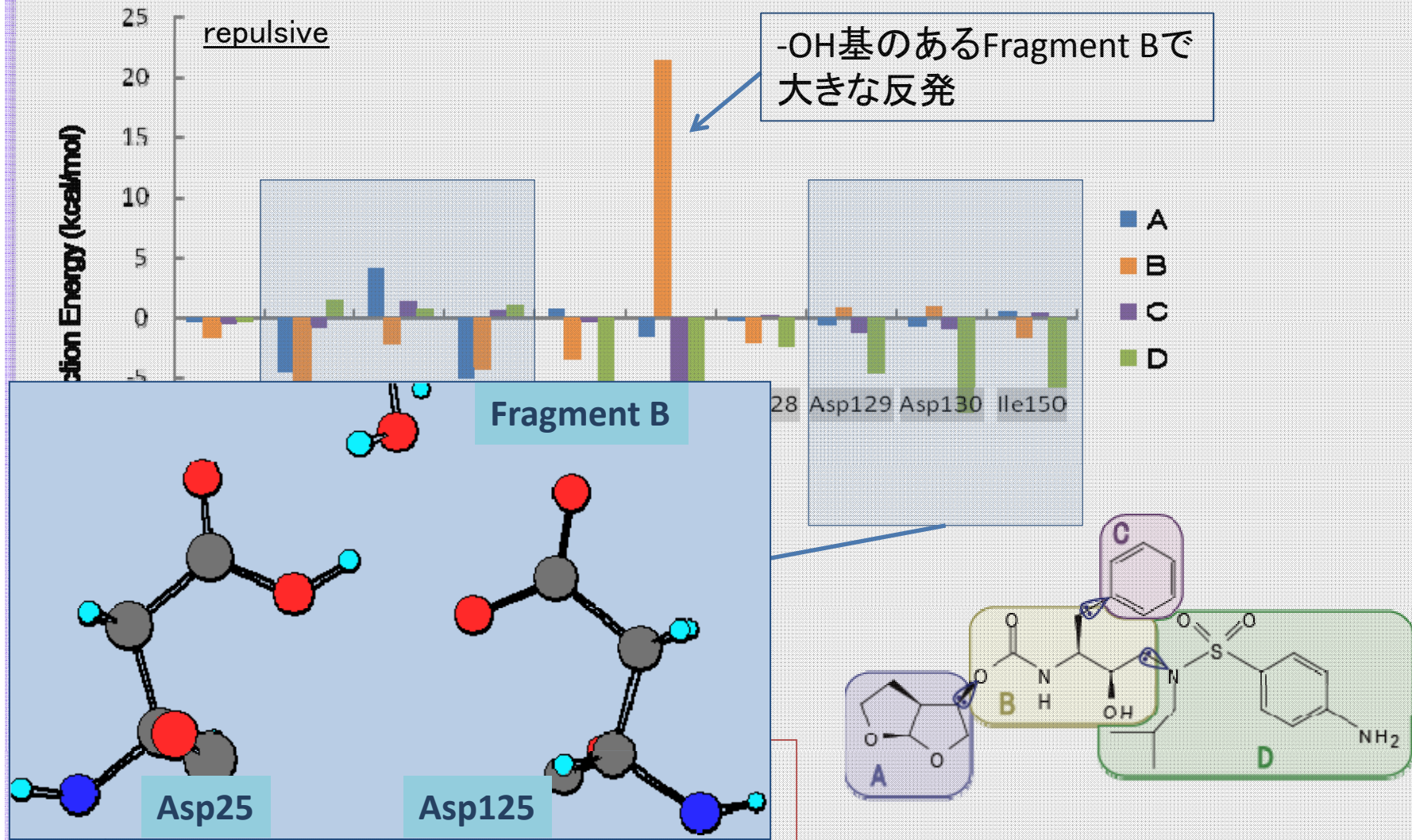
引力を示している

Fragment Bの構造が、
していると思われる





結果 (TMC114)





まとめ

- 阻害剤の中心部に位置する-OH基がAsp25などと相互作用をする
- 阻害剤の末端部位はAsp30, Asp129などと引力を示し結合を助ける



今後の課題

- 基底関数を上げ、水素結合の見積もり精度を良くする
- van der Waals 補正を取り入れた計算
- 水分子を入れて、さらなる活性部位のプロトン化状態の検討



今後の課題

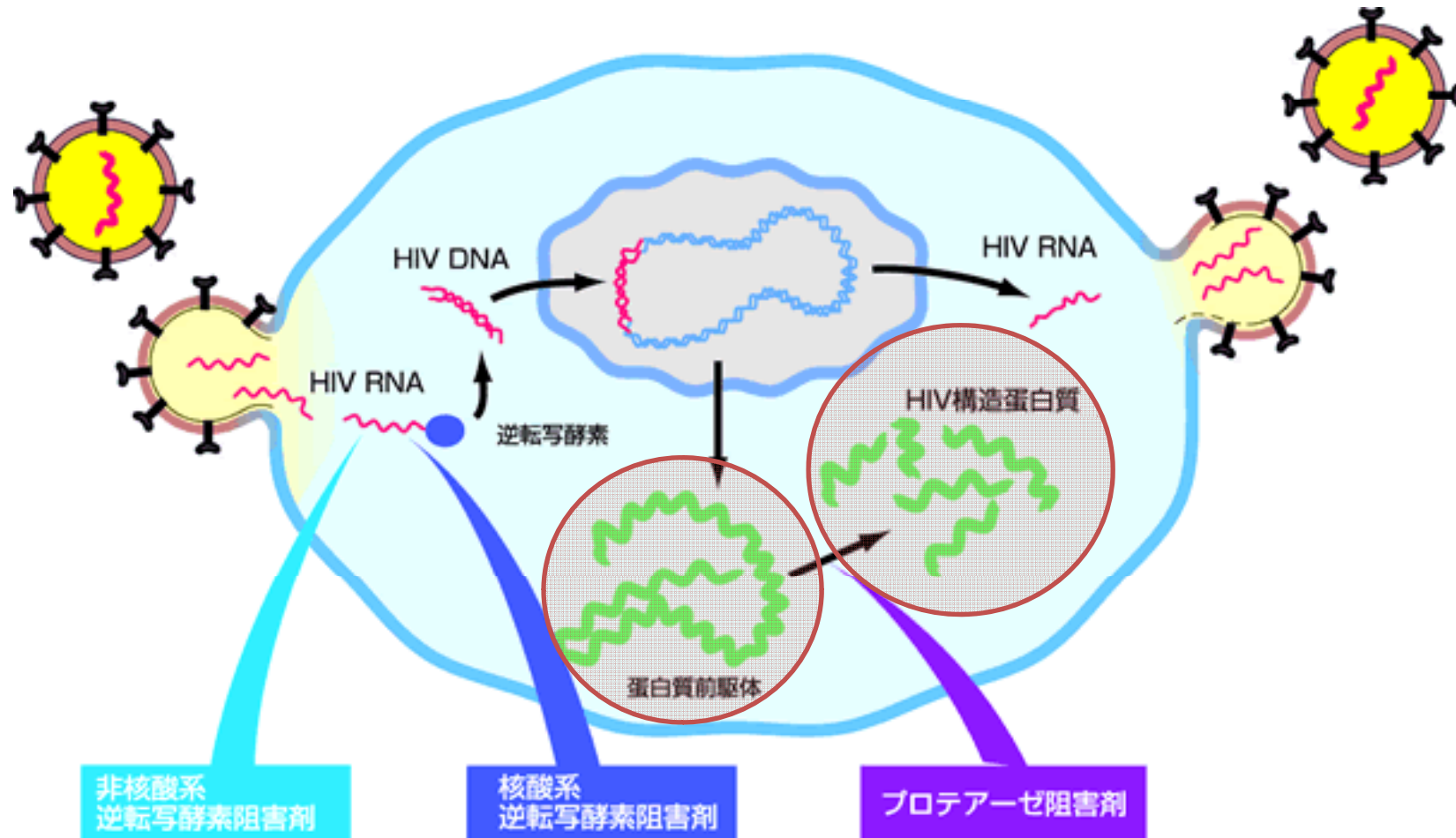
計算に要した時間 TMC114 複合体

T2K スーパーコンピュータ
(8node の外部並列 & 16coreの内部並列
...計128core)

Quad Core Xeon 3.0Ghz
(1 node 2CPU 計8 coreの外部並列)

基底関数	要した時間		基底関数	要した時間
6-31G	16.93 h	× 0.57 ↙ × 0.57 ↘	6-31G	28.17 h
6-31G (d)	??		6-31G (d)	54.33 h
6-31G(d,p)	43.17 h ?		6-31G (d,p)	75.73 h

24 h 以内に6-31G(d,p)レベルでの計算を終わらせるためには
24node 程度必要



『抗HIV療法と服薬支援 Vol.2』, 国立国際医療センター (2001).