

演 題	HIV-1 プロテアーゼ/阻害剤の振動動力学解析	
発 表 者 ( 所 属 )	鎌倉 寿行、後藤 仁志 (豊橋技術科学大学)	
連 絡 先	〒441-8580 豊橋市天伯町雲雀ヶ丘 1-1 豊橋技術科学大学	
キ ー ワ ー ド	CONFLEX、HIV-1 プロテアーゼ/阻害剤複合体、振動動力学解析	
開 発 意 図 適 用 分 野 期 待 効 果 特 徴 な ど	現在、HIV-1 プロテアーゼの機能を阻害する薬剤に関する研究が盛んに行なわれている。我々の研究室独自のプログラム CONFLEX を用いた基準振動解析により、HIV-1 プロテアーゼ/阻害剤複合体の動力的な情報を元に、抗 HIV 薬剤開発を助勢することを目標に研究を行なっている。	
環 境	適 応 機 種 名	DOS/V
	O S 名	Windows2000/Linux/Unix
	ソ ー ス 言 語	Fortran90
	周 辺 機 器	
流 通 形 態 ( 右 の い ず れ か に ○ を つ け て く だ さ い )	・日本コンピュータ化学会の無償利用 ソフトとする	具 体 的 方 法
	・独自に頒布する ・ソフトハウス、出版社等から市販 ○ソフトの頒布は行なわない ・その他 ・未定	

## 【緒言】

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、免疫の中枢である T-ヘルパー細胞を中心に感染し、これらの細胞を徐々に破壊し、最終的にはエイズを発症させる。HIV の増殖過程において、ウイルスのタンパク質は HIV-1 プロテアーゼによって切断されてはじめて機能を持つことになる。従って、HIV 治療のためにこのプロテアーゼを阻害することに注目が集まった。HIV-1 プロテアーゼの切断機能を阻害する薬剤が現在もっとも期待される抗 HIV 薬剤のひとつであり、理論的解析も盛んに行なわれている。

本研究では、HIV-1 プロテアーゼおよびプロテアーゼ/阻害剤複体の構造最適化および基準振動計算を行ない、阻害剤の有無によりプロテアーゼの基準振動モードがどのような違いが現れるのかを調べ、阻害剤がどのようにプロテアーゼに関与するのかを検討していく。

## 【結果】

ここでは、Protein Data Bank に登録されている HIV-1 プロテアーゼ (PDB-ID:1OHR) の構造最適化および基準振動計算結果を示す。計算には我々の研究室で開発している CONFLEX を使い、Steepest decent 法、Conjugated gradient 法および Newton-Raphson 法を段階的に適用した。また、これらの計算には MMFF94s 力場を使用した。

Fig1 に最小化ステップ毎に得られた構造最適化におけるエネルギーおよびエネルギー勾配の推移を示す。この結果では、Steepest decent 法でエネルギーを 3165.9kcal/mol、エネルギー勾配を 2.82kcal/mol/Å まで、Conjugated Gradient 法で 2371.8kcal/mol、 $1.4 \times 10^{-3}$  kcal/mol/Å、Newton-Raphson 法で 2371.8kcal/mol、 $9.9 \times 10^{-4}$  kcal/mol/Å まで下げたことを示している。

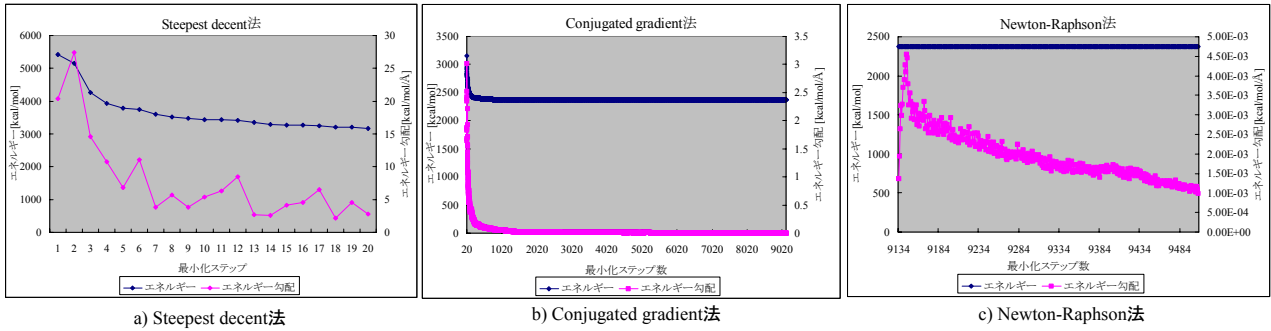


Fig1 構造最適化における最小化ステップごとのエネルギー (青) およびエネルギー勾配 (赤) の推移を示した図 a) Steepest decent 法によるエネルギーとエネルギー勾配の推移 b) Conjugated gradient 法によるエネルギーとエネルギー勾配の推移 c) Newton-Raphson 法によるエネルギーとエネルギー勾配の推移

Fig2~4 には、最も低い基準振動モード (M1)・2 番目に低い基準振動モード (M2)・6 番目に低い基準振動モード (M6) をそれぞれ示す。M1 では、A 鎖 (図中右側のドメイン) の 53 番目のフェニルアラニン残基が大きく振動していることを示している。M2 は、A 鎖と B 鎖が逆位相に捻れるモードを示している。M6 では、プロテアーゼの中心の孔が拡大・縮小を繰り返すモードである (Fig5)。このプロテアーゼの活性中心はこの孔の中にあるため、このモード M6 の振動が阻害剤との活性に大きく関わっているのではないかと考えられる。本年会発表では、阻害剤を含めた複合体の基準振動計算の結果を示し、プロテアーゼと阻害剤の相互作用について検証を行なう予定である。

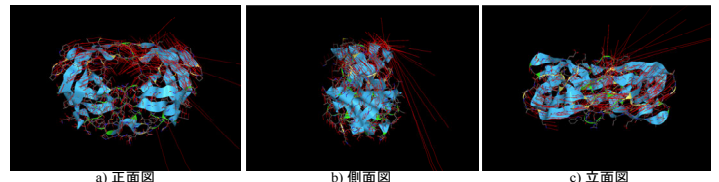


Fig2 最も低い基準振動モード a)-c)はそれぞれ正面図、側面図、立面図を示す。本予稿では見えにくいのが、構造最適化で求めた平衡構造からの振動の方向ベクトルを赤の矢印で示してある。なお、このベクトルは表示上の都合、15 倍にしてある。

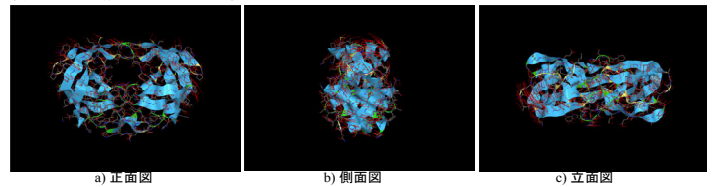


Fig3 2 番目に低い基準振動モード 方向ベクトルの倍率は 20 倍。

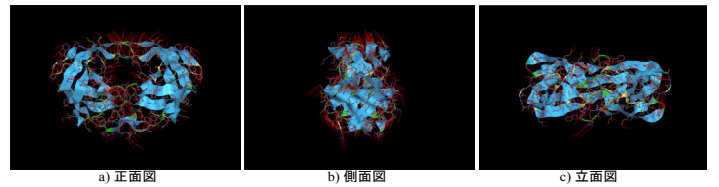


Fig4 6 番目に低い基準振動モード 方向ベクトルの倍率は 15 倍。

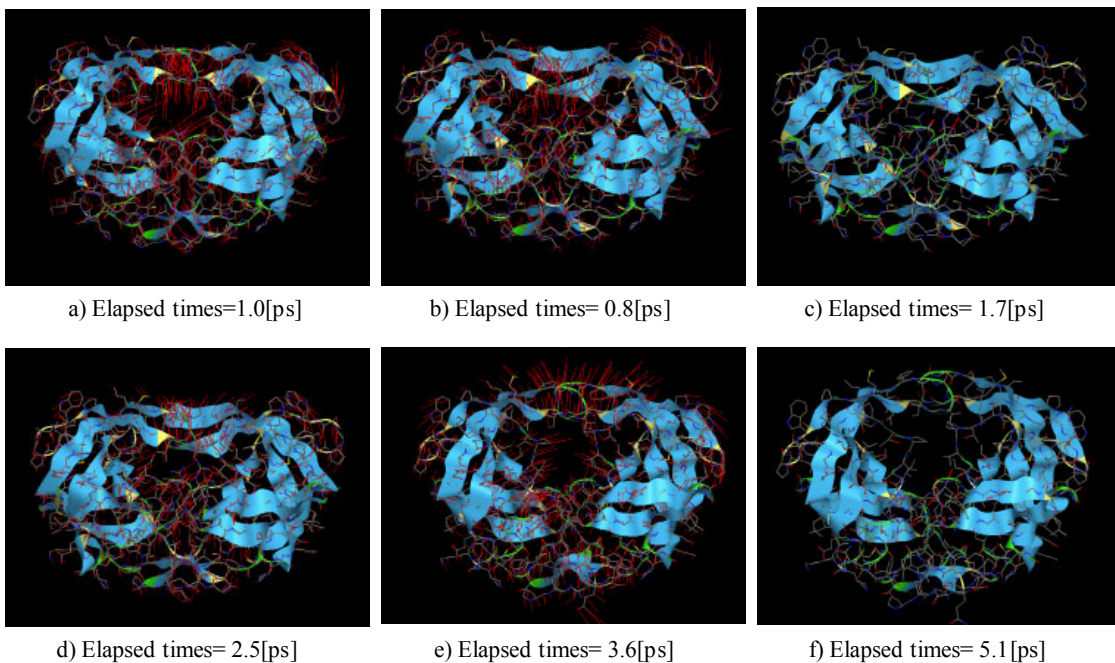


Fig5 基準振動モード M6 でのプロテアーゼの孔の開閉の様子を示した図 a)は平衡構造、b)を経て c)で閉じた状態になる。さらに d)、e)を経て開いた状態になる。