

ACE 阻害剤複合体の分子軌道法による相互作用解析

吉田達貞、中馬寛

徳島大・院(薬) (〒770-8505 徳島市庄町 1-78)

1. 緒言

ACE 阻害剤は高血圧やうっ血性心不全、糖尿病性腎症の治療薬として現在に至るまで安全性と有用性評価を得て社会に貢献してきた。しかしながら、そのいずれもが ACE の精確な 3 次元立体構造情報に基づき創薬されておらず、未だ物理化学的観点からの作用機構の解釈は不明確であるといえる。2003 年 Natesh らによるヒト生殖細胞由来 ACE の X 線結晶構造の解明¹⁾を機に、3 次元立体構造に基づいた ACE 活性部位における阻害剤および基質分子の相互作用様式を原子・電子レベルで詳細に解析することが可能となった。本研究では ACE - 阻害剤複合体について分子軌道法を用いた相互作用解析を行い、その作用機構を捉えることを主旨とした。

2. 方法

ACE - captopril 複合体の X 線結晶構造(PDB code ; 1UZF)より、活性部位における阻害剤分子の相互作用を 3 つのサイトに大別し着目した(図 1)。今回は系を最小化するために受容体側の各アミノ酸残基は側鎖の一部構造のみを考慮に入れ、阻害剤には HS-CH₂-CH₂-CO-AA(AA = Gly, Ala, Leu, Pro, Phe, Trp)を用いた。複合体モデルの構造最適化計算には HF 法による基底関数 3-21G*を選択し、阻害剤分子のみの部分構造最適化を図った。得られた各最終構造について AM1 法および HF/6-31G(d) + LANL2DZ (for Zn)法を用いた single point 計算を行い、ACE - 阻害剤複合体モデルにおける両分子間の相互作用エネルギーおよび電子状態の解析を行った。全ての計算は Gaussian98²⁾を使用し真空中で行われた。

3. 結果と考察

全ての複合体モデルについて、得られた相互作用エネルギーは約 - 320 ~ - 340(kcal/mol)を示した。当モデル系をさらに最小化した系において、各サイト 1~3 と阻害剤間の局所的相互作用エネルギーはそれぞれ約 - 100(kcal/mol)程度であるという結果が既に得られており、今回算出したエネルギー値の妥当性を支持した。しかしながら、活性強度の順位を説明するまでには至らなかった。ACE - 阻害剤複合体の両分子間の相互作用として、電子的相互作用ならびに疎水性相互作用が重要な寄与を果たしていると考えられた。複合体形成時において、ACE 阻害剤とその相互作用部位と推測されるサイト 1~3 の電荷状態に着目した解析を行った。複合体形成に伴い阻害剤分子の Mulliken 原子電荷 $q(O1)$ および $q(O2)$ の電子密度は増加し、S 原子から Zn 原子へ電子が流入する($q(S)$ の電子密度減少、 $q(Zn)$ の電子密度増加)ことを確認した(図 2)。

現在、電荷の移動量や再分配効果と相互作用エネルギーおよび活性値との相関、疎水性効果を含めた解釈について解析中である。

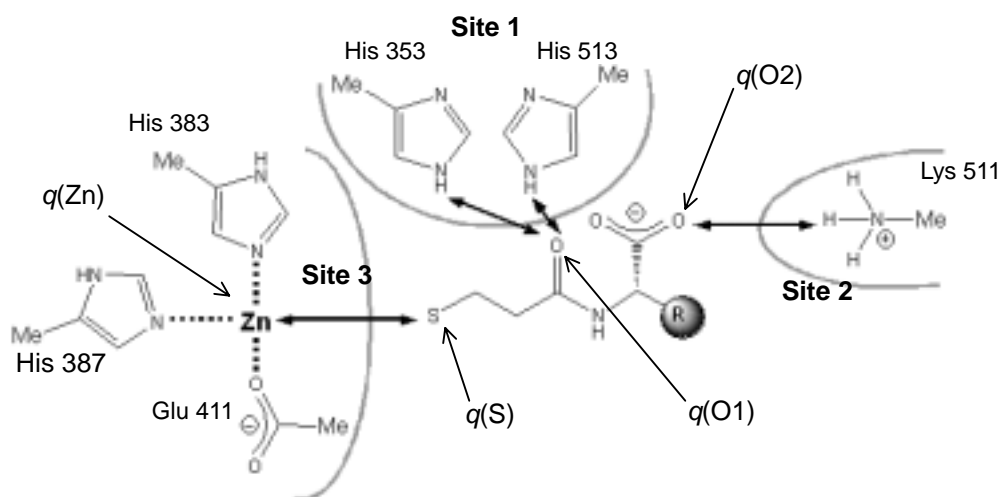


図 1. ACE - 阻害剤複合体の二次元相互作用図

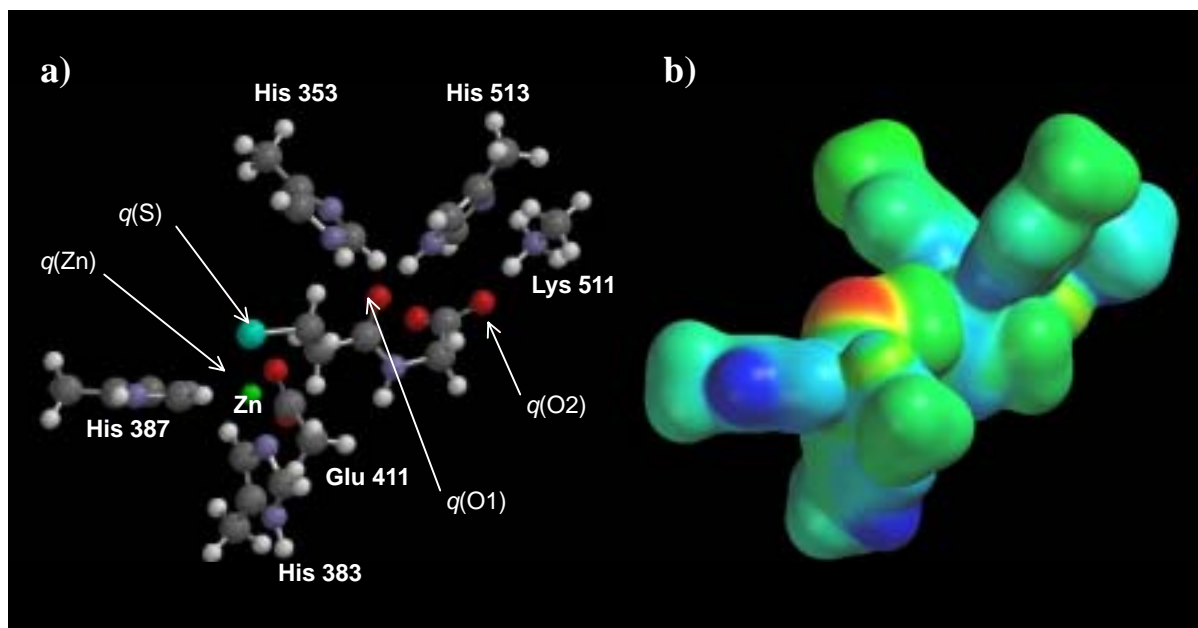


図 2. ACE - 阻害剤複合体の静電相互作用図(AA = Gly)

a) 3次元相互作用図

b) 分子静電ポテンシャル(SPARTAN04 program³⁾, AM1)

References

[1] Natesh R, Schwager SL, Sturrock ED, Acharya KR. *Nature*, **2003**, *421*, 551-554.

[2] Gaussian98 ; Gaussian Inc., Pittsburgh, USA. (<http://gaussian.com>)

[3] SPARTAN04 program ; ; Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612 USA. (<http://www.wavefun.com>)