

2P16

フラグメント分子軌道法に基づく HIV-1 プロテアーゼと 阻害薬の複合体のエネルギー計算

○岩佐彰浩、矢城陽一郎、直島好伸

岡山理科大学大学院総合情報研究科 (〒700-0005 岡山県岡山市北区理大町 1-1)

【緒言】

我々は以前から、生体分子の機能に関するコンピュータシミュレーション研究の一環として、エイズウイルスの増殖に必要なタンパク質分解酵素である HIV-1 プロテアーゼとその阻害薬から成る複合体に対し、非経験的フラグメント分子軌道 (FMO) 法による生体分子量子化学計算を行っている。¹⁾ その研究において、MP2/STO-3G レベルで算出した HIV-1 プロテアーゼと数種の阻害薬の結合エネルギー ΔE を、生物実験により得られた結合阻害定数 K_i および臨床的に求められた阻害薬の最高血中濃度 C_{max} と比較し、 ΔE と阻害薬の効能や副作用の間には関連性があることを提唱した。しかし、最小基底関数 STO-3G と MP2 摂動補正の組み合わせは適切とは言えないところがあり、各種阻害薬の結合エネルギーなどの相対的評価は良いかもしれないが、計算値と臨床的な値を関連付けるような場合には信頼性に欠け、問題がないとは言えない。本研究は、FMO 生体分子量子化学計算において、より適切で、ある程度確かな信頼性が認められる計算レベルを探索する目的で、HF 法や MP2 法にいくつかの基底関数を組み合わせて、HIV-1 プロテアーゼとリトナビル複合体 (Fig. 1) の FMO 計算を検討したものである。HIV-1 プロテアーゼは、 α 鎖、 β 鎖からなるアミノ酸 198 個のタンパク質であり、一方、リトナビルは (Fig. 2) は、エイズ治療薬として広く使用されているペプチド系プロテアーゼ阻害薬である。

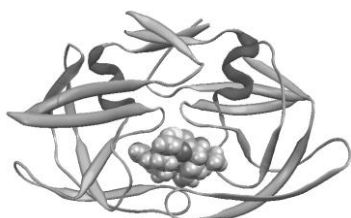


Fig.1 Complex between HIV-1 protease and Ritonavir (RTV) inhibitor.

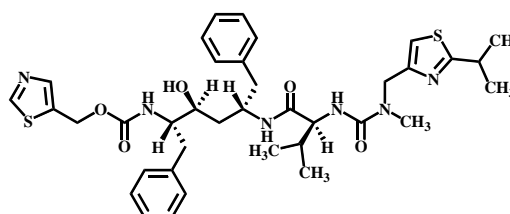


Fig.2 HIV-1 protease inhibitor, Ritonavir.

【方法と結果】

HF(Hartree-Fock) 法は、多くの分子系の広範囲の問題に対して妥当なモデルだが、電子相関の効果を十分に扱えないところに限界がある。MP (Møller-Plesset) 摂動法は、電子相関を考慮する方法で、摂動法第 2 項までを計算したものを MP2 法と呼んでいる。量子化学計算で相互作用エネルギーや安定化エネルギーを計算する際に過大評価されるエネルギーのことを、基底関数重なり誤差 (Basis Set Superposition Error, BSSE) とする。これは、特に低い基底関数を用いるとその値は大きくなるが、基底関数を大きくすることで縮小できることが知られている。

先ず、Protein Data Bank から、HIV-1 プロテアーゼとリトナビルの複合体構造(PDB コー

ド:1HXW)をダウンロードした後、MacroModel や Amber などの計算ソフトでエネルギー極小化構造を求めた。ついで、複合体、そしてフリーのプロテアーゼとリトナビルのそれぞれに対し、ABINIT-MP/BioStation に実装されている FMO 法による生体分子量子化学計算を、MP2/STO-3G、MP2/6-31G、HF/STO-3G、HF/6-31G、および HF/6-31G*の 5 つのレベルで行った。Table 1 に、算出したそれぞれの全エネルギー、複合体 E_{complex} 、HIV-1 プロテアーゼ E_{protease} 、阻害薬リトナビル $E_{\text{inhibitor}}$ 、ならびにそれらの値から求めた結合エネルギー ΔE を示した。また、複合体の相互作用エネルギーを Fig.3 に示した。結合エネルギーや相互作用エネルギーの値から判断すると、基底関数を 6-31G から 6-31G*に上げることで BSSE による過大評価が幾分縮小されたようである。

【まとめ】

上記の計算結果から、基底関数を上げた系(少なくとも 6-31G)で計算を行うことにより、臨床的な値と直接比較する場合、その計算エネルギー値の信頼性が高まるものと言える。

Table 1 Total energies (E) calculated with five different levels and binding energies [$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{protease}} + E_{\text{inhibitor}})$].

Calculation Level	E_{complex} (kcal/mol)	E_{protease} (kcal/mol)	$E_{\text{inhibitor}}$ (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
HF/STO-3G	-48723740.69	-46910243.91	-1813460.17	-36.61
HF/6-31G	-49324603.1	-47489630.42	-1834913.62	-59.07
HF/6-31G*	-49345037.5	-47509455.54	-1835534.47	-47.49
MP2/STO-3G	-48774727.11	-46959529.26	-1815127.46	-70.39
MP2/6-31G	-49422535.11	-47584550.38	-1837855.61	-129.13

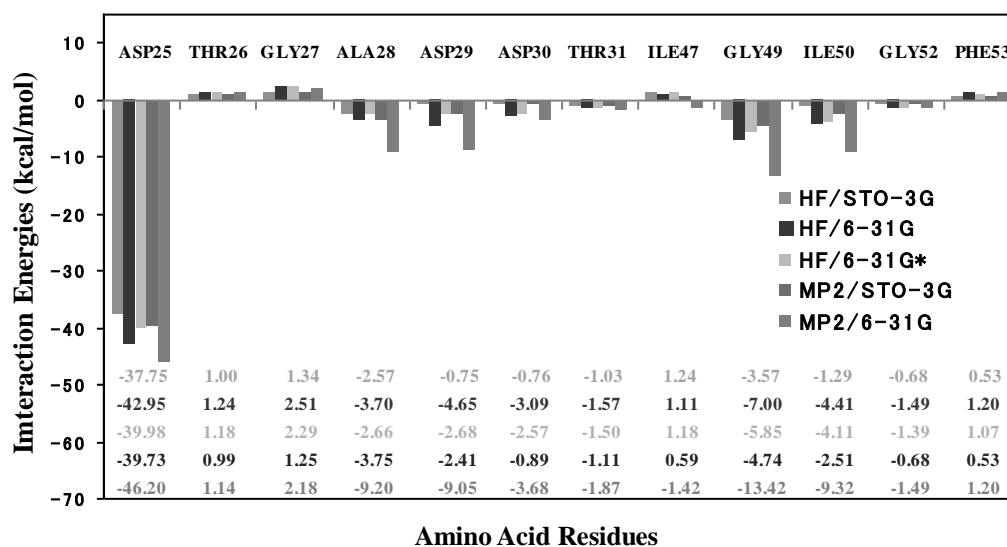


Fig.3 Interaction energies between the selected amino acid residues in HIV-1 protease and RTV calculated with five different levels.

【参考文献】

- 1) Y. Hattori and Y. Naoshima, *Proceedings of the Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics*, P021-1-P021-2 (2008) and references cited therein.
- 2) 森、服部、直島、第 2 8 回日本シミュレーション学会大会発表論文集、155-158 (2009).