

# HIV-1プロテアーゼと阻害薬の複合体に対するFMO計算

## —結合エネルギーと活性値の関係—

矢城 陽一郎

岡山理科大学大学院工学研究科電子工学専攻

2020年12月15日受理

### 1. 緒言

日本をはじめ世界中に急速に広がっているエイズ感染症の原因となるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) は、非常に変異しやすく、短期間で薬剤耐性をもつことが知られている。現在、様々なエイズ治療薬が認可、使用されているが、そのなかには薬剤効果は高いが重篤な副作用を起こすものもあり、そのため、効果が高く副作用のより少ない新しい治療薬の開発が喫緊の課題である。HIV-1プロテアーゼは、エイズウイルスの増殖に必要なアスパラギン酸プロテアーゼである。その構造は、99個のアミノ酸残基から成る同一なペプチド鎖のダイマー (A鎖, B鎖) で構成されており、活性部位アミノ酸残基は, A, B鎖ともに Asp25である (図1)<sup>1,2)</sup>。今回, HIV-1プロ

テアーゼと活性値 (Kd値: 解離定数) が異なる9個の阻害剤 (図2) の複合体9種に対してフラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital: FMO) 計算<sup>3-5)</sup>を行い, HIV-1プロテアーゼのアミノ酸残基と阻害剤の相互作用エネルギーおよびHIV-1プロテアーゼと阻害剤の結合エネルギーを算出した。本研究は, 我々が以前から行っている新しいインシリコ創薬研究<sup>6)</sup> およびコンピュータシミュレーションによる新規化合物設計研究<sup>7,8)</sup> の一環であり, FMO計算から得られた計算値とKd値を比較検討することで, 薬剤効果や副作用の予測に関する知見を得ることを目的としている。

### 2. コンピュータシミュレーション

#### 2-1 複合体構造の構築

まず, HIV-1プロテアーゼと阻害剤の複合体構造をProtein Data Bankよりダウンロードし, HIV-1プロテアーゼと阻害剤を分離した。HIV-1プロテアーゼに対しては, 分子計算ソフトウェアAMBER11<sup>9)</sup> を用いて水素原子を付加し, N末端とC末端はそれぞれNH<sup>3+</sup>とCOO<sup>-</sup>で終端処理した。阻害剤に対しては, Gauss Viewで水素原子を付加した。また, 阻害剤の電荷は, Gaussian03によるHF/6-31G (d) レベルでの全電子量子化学計算を行い, その結果からresp電荷を割り当てた。次に, AMBER11を用いてHIV-1プロテアーゼと阻害剤の複合体を再構築した後, 分子力学計算により, 炭素原子, 窒素原子, 酸素原子など重原子を固定した, 水素原子のみの構造最適化を実施した。本研究では, 結晶水は全て削除した。また, Asp25 (A, B) のプロトン化状態については, 現在, 明らかとなっていないことから, プロトン化していない状態をとった。

#### 2-2 FMO計算

得られた複合体構造に対し, スーパーコンピュータ「京」およびスーパーコンピュータ「TSUBAME」(東京工業大学)を用い, バイオ分子相互作用シミュレータMIZUHO/ABINIT-MP<sup>10)</sup> によるFMO2-MP2/6-31G\*レベ

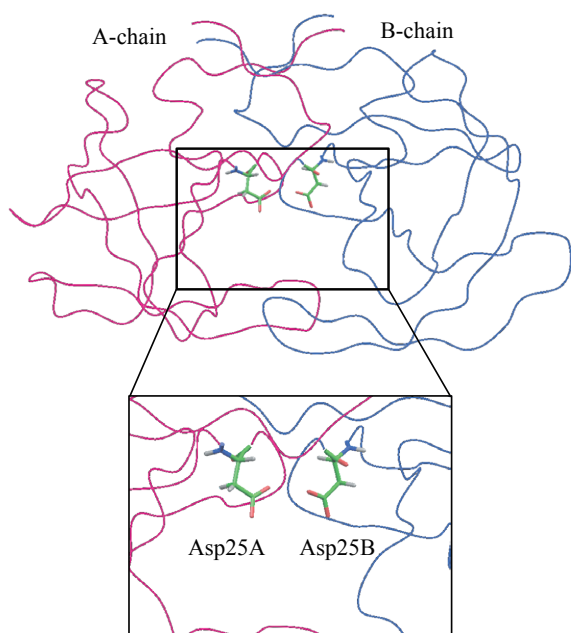


図1 HIV-1プロテアーゼの立体構造と活性部位アミノ酸残基Asp25 (A, B)。緑: 炭素原子, 赤: 酸素原子, 青: 窒素原子, 白: 水素原子

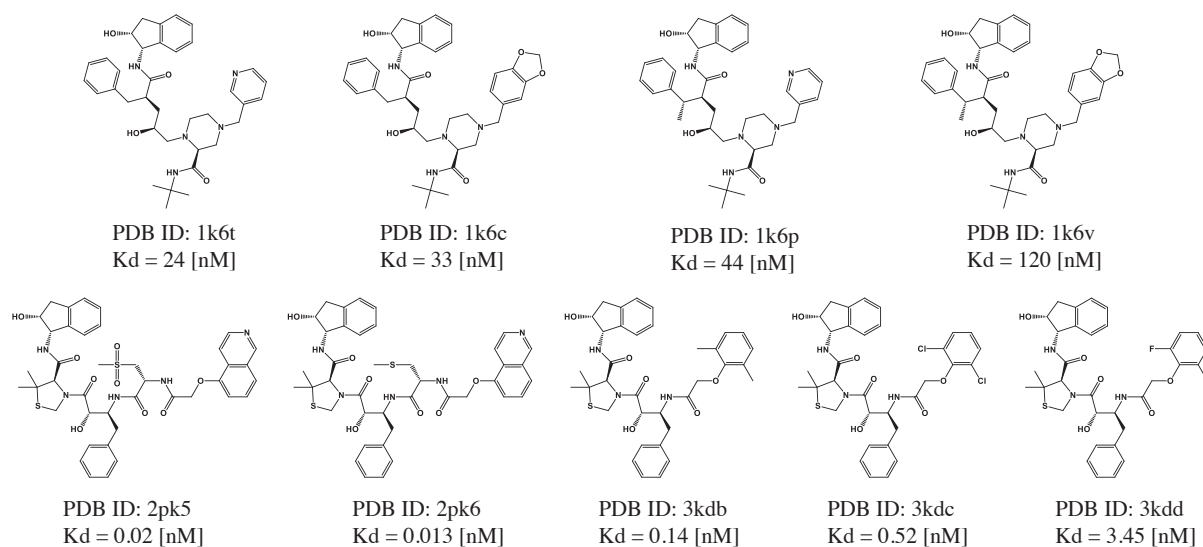


図2 計算に用いた阻害剤とそれらの $K_d$ 値 (解離定数)

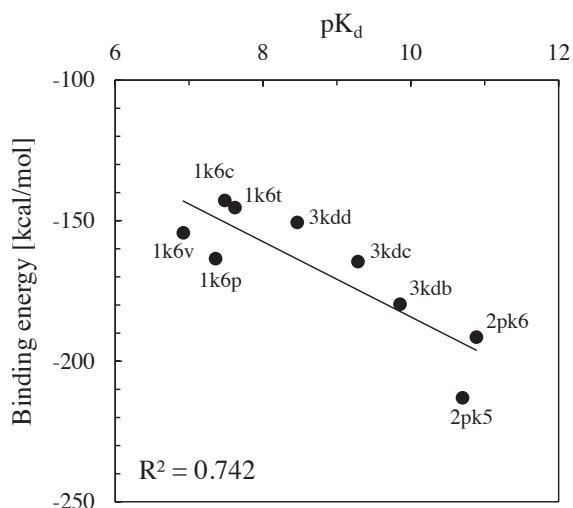


図3 HIV-1プロテアーゼと阻害剤の結合エネルギーと $pK_d$ の関係

ルでのFMO計算を行った。HIV-1プロテアーゼはアミノ酸残基ごとにフラグメント分割し、阻害剤は複数のフラグメントに分割した。このFMO計算から、HIV-1プロテアーゼのアミノ酸残基と阻害剤の相互作用エネルギー (Interfragment Interaction Energy: IFIE) を求め、これらIFIEの和を取り、HIV-1プロテアーゼと阻害剤の結合エネルギーを算出した。

### 3. 結果と討論

図3に、FMO計算から得られたHIV-1プロテアーゼと阻害剤の結合エネルギーと $pK_d$  ( $= -\log_{10} K_d$ ) の関係を示す。結合エネルギーと $pK_d$ の間には、強い相関 ( $R^2=0.742$ :  $R=-0.8614$ ) があることがわかった。ここで、 $R$ は相関係数であり、この値が $\pm 1$ に近いほど

強い相関がある。この結果は、FMO計算によって阻害剤の活性値を予測できる可能性を示唆している。現在、HIV-1プロテアーゼの各アミノ酸残基と阻害剤の詳細なIFIE解析を進め、阻害剤と強く相互作用しているアミノ酸残基、また活性相関に関与すると思われるアミノ酸残基の探索を行っている。そして、HIV-1プロテアーゼと阻害剤の結合機構の解明を目指している。

### 謝辞

本研究は、FMO創薬コンソーシアム (FMO Drug Design Consortium: FMODD) の活動の一環として実施され、スーパーコンピュータ「京」およびスーパーコンピュータ「TSUBAME」(東京工業大学) を利用した結果である (「京」を含むHPCIシステム利用研究課題「HPCIを活用したFMO創薬プラットフォームの構築」課題番号: hp190119, hp190133)。また本研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援を受けた (課題番号: JP20am010113)。

最後に、本研究の実施にあたり、甲南化工株式会社から多大なご協力・ご支援をいただいたことに深く感謝します。

### 参考文献

- 1) D.R. Davies, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem., 19, 189-215 (1990).
- 2) S.V. Ghuge, M.C. Zarkar, S.R. Deshmukh, S.K. Choubey, J. Adv. Bioinfo. Appl. Research, 1, 17-26 (2010).
- 3) K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett., 313, 701-706, (1999).
- 4) D.G. Fedorov, K. Kitaura, "The Fragment Molecular Orbital

- Method: PRACTICAL APPLICATION TO LARGE MOLECULAR SYSTEM", CRC Press, (2009).
- 5) S. Tanaka, Y. Mochizuki, Y. Komeiji, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16, 10310-10344 (2014).
  - 6) Y. Yagi, Y. Hattori, Y. Naoshima, *Trans. Jpn. Soc. Simulat. Tech.*, 4 (2), 41-50 (2012).
  - 7) Y. Yagi, T. Tanaka, A. Imagawa, Y. Moriya, Y. Mori, T. Kimura, M. Kamezawa, Y. Naoshima, *J. Adv. Simulat. Sci. Eng.*, 1 (1), 141-160, (2014).
  - 8) Y. Yagi, T. Kimura, M. Kamezawa, Y. Naoshima, *CBI Journal*, 18, 21-31, (2018).
  - 9) D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Roberts, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossv  ry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P.A. Kollman, AMBER 11, University of California, San Francisco, (2010).
  - 10) MIZUHO/ABINIT-MP, Mizuho information and research institute Inc., (2013).

## FMO calculations on complexes of HIV-1 protease and its inhibitors: a relationship between binding energy and active values

Yoichiro YAGI

*Graduate School of Engineering, Okayama University of Science,  
1-1 Ridai-cho, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-0005, Japan*

This paper describes fragment molecular orbital (FMO) calculations for nine different complexes of HIV-1 protease and its inhibitors. All FMO calculations were carried out at the FMO2-MP2/6-31G\* level by using the MIZUHO/ABINIT-MP program on the K computer and on the TSUBAME computer of Tokyo Institute of Technology. We computed the inter-fragment interaction energies (IFIEs) between the inhibitor and the amino acid residues in HIV-1 protease and estimated sum of IFIEs as binding energy between an inhibitor and HIV-1 protease. FMO computations show that the binding energy can be well correlated to the dissociation constant, K<sub>d</sub> value, of each inhibitor. Our results suggest that it is certainly possible to evaluate and to predict the activity values of individual inhibitors.

**Keywords:** AIDS; HIV-1 protease; inhibitor; FMO calculation; binding energy.