

FIVプロテアーゼとHIV-1プロテアーゼ阻害剤の相互作用解析

(筑波大理工¹・筑波大院数物²) ○大崎 象平¹・松井 亨²

Interaction analysis of FIV protease and HIV-1 protease inhibitors (¹*School of Science and Engineering, University of Tsukuba*, ²*Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Shohei Osaki,¹ Toru Matsui²

Both of feline immunodeficiency virus (FIV) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) belong to the lentivirus family, and their proteases (PRs) share only 23% amino acid sequence identity, while their 3D structures are very similar¹⁾. We clarified the differences in the properties of these sterically similar PRs in terms of their interactions with a common ligand, Lopinavir (LPV), one of the HIV-1 PR inhibitors. The complexes of each PR and LPV were equilibrated by molecular dynamics simulations. Using the obtained equilibrium structures, we carried out single point calculations by fragment molecular orbital to perform pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA) between each amino acid residue and ligand. Both PRs are homodimers, and one of the two aspartates in the active site is protonated. Results from PIEDA showed that two amino acids, G49 and I50 in the monomer with the protonated aspartate, in HIV-1 PR, interacted strongly with the ligand whereas three amino acids, I57, G58, and V59, interacted strongly in FIV PR. These amino acids are located in the loop moiety of the flap region and the loop of FIV PR is longer than that of HIV-1 PR, which makes the amino acids in the FIV PR more accessible to the ligand.

Keywords : *FIV protease; HIV-1 protease; Fragment Molecular Orbital Method; Molecular Dynamics*

猫免疫不全ウイルス (FIV) とヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) は共にレンチウイルスに属し、そのプロテアーゼ (PR) は、アミノ酸配列の同一性は23%である一方で、立体構造は非常に良く似ている¹⁾。本研究では、立体的に良く似たこれらのPRの特性の違いを共通のリガンドとの相互作用の観点から浮き彫りにした。

具体的にリガンドとしてHIV-1 PR阻害剤であるLopinavir (LPV) を用い、それぞれのPRとLPVの複合体を分子動力学計算で平衡化させた。得られた平衡構造をフラグメント分子軌道法により一点計算し、アミノ酸-リガンド間で相互作用エネルギー成分分割解析 (PIEDA) を行なった。

どちらのPRもホモダイマーで、活性部位のアスパラギン酸の片方がプロトン化されている。PIEDAの結果、そのプロトン化されたアスパラギン酸をもつモノマーでは、HIV-1 PRではG49、I50の二つのアミノ酸がリガンドと強く相互作用しているのに対し、FIV PRではI57、G58、V59の三つが強く相互作用していることが分かった。これらのアミノ酸はフラップ領域中のループ領域にあり、FIV PRはHIV-1 PRに比べてループが長いので、FIV PRのアミノ酸がよりリガンドに接近しやすいためであると考えられる。

1) Y.-C. Lin, B. E. Torbett, J. H. Elder, *J. Virol.* **2010**, *84*, 6799.