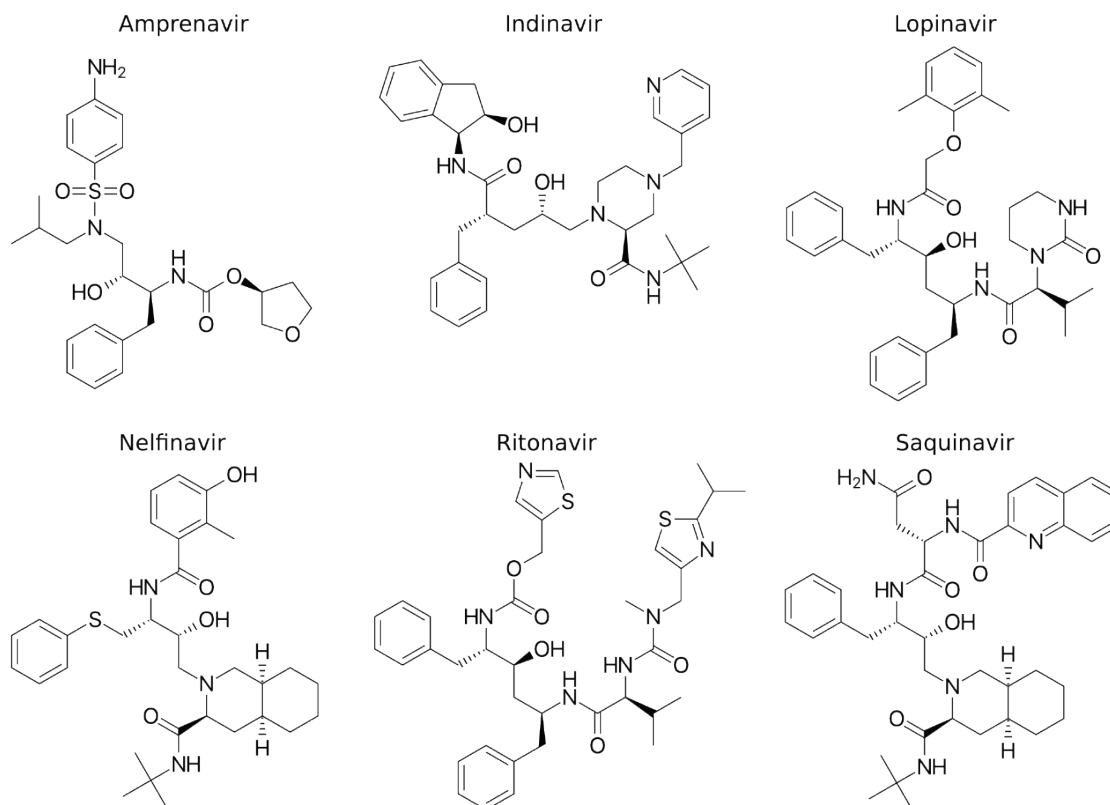




### 問題3. HIVプロテアーゼ

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)とは、後天性免疫不全症候群(AIDS)を引き起こすレトロウイルスのことである。AIDSは、罹患した患者の免疫システムを徐々に弱らせ、良性の感染症をも、生命を脅かすほどのものに変えてしまう。HIVの生涯は、HIV-1プロテアーゼという酵素に依存している。この酵素はHIVの複製において決定的な働きをするため、治療のための主要なターゲットとなり、酵素作用を阻害するための薬が開発されてきた。あるHIV-1プロテアーゼ阻害剤は、それが模倣した基質よりも強く酵素の活性部位に結びつき、酵素を無力化する。その結果、活性なHIV-1プロテアーゼが存在しなくなり、ウイルス粒子が感染性ウイルスへと成熟しなくなる。

いくつかのHIV-1プロテアーゼ阻害剤が、HIV治療のための薬として認証されてきた。当時入手可能だった7つのHIV-1プロテアーゼ阻害剤に関する詳細な熱力学的・速度論的研究が、2003年にウプサラで行われた(興味のある読者は原論文を参照されたい : *J. Mol. Recognit.* DOI: 10.1002/jmr.655)。そのうち6つの分子構造を下に示す。



※ Amprenavir : アンプレナビル    Indinavir : インジナビル    Lopinavir : ロピナビル  
 Nelfinavir : ネルフィナビル    Ritonavir : リトナビル    Saquinavir : サキナビル

選ばれた6つの化合物とHIV-1プロテアーゼとの親和性を、プロテアーゼ-阻害剤複合体の解離反応の平衡定数によって測定した。温度領域は5 °Cから35 °Cで、pHを含むその他の条件は全て同じとした。得られたデータは以下の通りである。解離定数 $K_D$ の単位はnM, すなわち $10^{-9}$



mol dm<sup>-3</sup>である。

温度 °C	アンブレナビル	インジナビル	ロピナビル	ネルフナビル	リトナビル	サキナビル
5	1.39	3.99	0.145	6.83	2.57	0.391
15	1.18	2.28	0.113	5.99	1.24	0.320
25	0.725	1.68	0.101	3.67	0.831	0.297
35	0.759	1.60	0.0842	2.83	0.720	0.245

- 3.1 35 °Cでは、どの化合物が最も強く酵素と結合しているか？
- 3.2 各化合物に対して、それぞれの温度における結合（すなわち会合）の標準ギブズエネルギーを計算せよ。表計算ソフトを使用することは有益かもしれない。
- 3.3 温度に依存した上のデータを用いて、各化合物の結合の標準エンタルピーとエントロピーを計算せよ。5–35 °Cの範囲では、エンタルピーとエントロピーは温度によらないとする。

2つの温度における、各阻害剤に対するプロテアーゼ-阻害剤複合体の解離反応の速度定数 $k_D$ の値(単位は $10^{-3} \text{ s}^{-1}$ )を、以下の表に記す:

温度 °C	アンブレナビル	インジナビル	ロピナビル	ネルフナビル	リトナビル	サキナビル
5	1.85	1.88	0.506	0.912	1.93	0.146
25	4.76	3.44	0.654	2.17	2.59	0.425

- 3.4 25 °Cにおいて、プロテアーゼからの解離が最も遅い阻害剤を特定せよ。
- 3.5 25 °Cにおけるプロテアーゼ-阻害剤複合体の会合（すなわち結合）の速度定数 $k_A$ を、すべての阻害剤について計算せよ。プロテアーゼとの最も速い結合を示すのはどの阻害剤か？
- 3.6 アレニウスの式を用いて、ロピナビルの解離の活性化自由エネルギー $\Delta G^\ddagger$ (または $E_a$ )を計算せよ。3.4で答えた最も遅く解離する阻害剤、3.5で答えた最も大きな結合の速度定数を持つ化合物についても同様に計算せよ。活性化自由エネルギーは各温度領域で一定とする。
- 3.7 解離の活性化自由エネルギーが最大の阻害剤は、3.1で求めた最も強く結びつく化合物と同じものか？この発見をさらに広げてみよう:解離定数によって表される結びつきの強さと、解離の活性化自由エネルギーによって表される解離速度との間には、どのような関係があるだろうか？