

ポリオウイルスカプシドとレセプターCD155 との相互作用に関する 大規模全原子分子動力学計算

名大院工¹、立命館大薬² 阪大蛋白研³、微生物化研⁴、水谷圭祐¹、吉井範行¹、山田篤志¹、安藤嘉倫¹、藤本和士²、小嶋秀和¹、中川敦史³、野本明男⁴、岡崎進¹

ポリオウイルスは4種類のタンパク質 VP1,VP2,VP3,VP4 および脂質であるスフィンゴシンがそれぞれ 60 個集まった正二十面体対称性のカプシドを持つ。ヒトへの感染の初期過程では、細胞表面上のレセプターがカプシド表面のキャニオンと呼ばれる窪みを認識する。レセプターに認識されたウイルスは脱殻を起こし、RNA を細胞内に放出して感染へと至る。レセプターCD155 は膜貫通タンパク質のひとつで、N 末端側から 3 つの細胞外ドメイン D1、D2、D3 と膜貫通ドメイン、細胞質内ドメインから構成されている。このうちポリオウイルスを認識するのは D1 であり、D1 と D2 のみを切り出したもの(D1D2)だけでも感染の初期の状態を再現できる[1]。本研究ではポリオウイルスとレセプターとの相互作用を明らかにするために、ウイルスカプシドと D1D2 からなる系の全原子をあらわに取り扱った分子動力学(MD)シミュレーションを行い、カプシドーレセプター間の結合に伴う自由エネルギープロファイルを求めることを試みた。

一辺 46nm の立方体周期境界セル内にポリオウイルスカプシドおよび D1D2 を、ウイルスカプシド重心と D1 重心の距離が約 20nm またはそれ以下となるように配置した複数の系を用意した。溶媒には、リン酸緩衝生理食塩水濃度となるようなナトリウムイオン、塩化物イオン、カリウムイオンを含む水溶液を配置した。系の全原子数は約 1020 万原子である。タンパク質とイオンの力場には CHARMM36 with CMAP を、水には TIP3P モデルをそれぞれ用いた。MD 計算には独自開発した高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト MODYLAS[2]を使用し、京コンピュータにおいて計算を実行した。圧力 1atm、温度 310.15K となるように制御した NPT アンサンブルにて、ポリオウイルス重心と D1 の重心の距離を拘束しつつ MD 計算を行い、それらの重心間に働く平均力を個々の距離において算出した。

本講演では、計算によって得られたカプシドーレセプター間に働く平均力を示す。ウイルスがどの程度の距離においてどの程度の引力を受けつつ感染へと進んでいくのかについて、分子レベルからの知見を明らかにする。本研究は、ウイルス全体がレセプターと結合する現象を分子論的に取り扱った最初の例であり、ウイルス感染が計算科学の対象となりうることを明示したものとと言える。

文献

- [1] P. Zhang, S. Mueller, M.C. Morais, C.M. Bator, V.D. Boeman, S. Hafenstein, E. Wimmer, and M.G. Rossman; Proc. Natl. Acad. Sci., **105**, 18284 (2008).
- [2] Y. Andoh, N. Yoshii, K. Fujimoto, K. Mizutani, H. Kojima, A. Yamada, S. Okazaki, K. Kawaguchi, H. Nagao, K. Iwahashi, F. Mizutani, K. Minami, S. Ichikawa, H. Komatsu, S. Ishizuki, Y. Takeda, and M. Fukushima; J. Chem. Theory Comput., **9**, 3201 (2013).