

フラグメント分子軌道法によるインフルエンザヘマグルチニンの変異予測可能性

(神戸大院人間発達環境¹、みずほ情報総研²、名古屋市大医³、
立教大理⁴、JST-CREST⁵、国立医薬品食品衛生研究所⁶)

○ 竹松和友¹、福澤薫²、中島捷久³、尾曲克巳³、望月祐志^{4,5}、
中野達也^{5,6}、渡邊博文^{1,5}、田中成典^{1,5}

【背景と目的】

インフルエンザウイルス・ヘマグルチニン(HA)上のアミノ酸変異は、宿主細胞のレセプター[1]や抗体との結合性に劇的変化を引き起こす。抗原ドリフトと呼ばれる、ウイルスが複製される際の遺伝子配列のわずかな変化は、HAのアミノ酸配列に変異を生じさせ、HAの微小な構造変化を引き起こす。このような微小な構造変化によってインフルエンザウイルスは抗体から逃れることが可能となり、毎年の流行の要因となっているとされている。

これまで、HA-抗体複合体のように巨大なタンパク複合体での電子状態計算は困難とされ、インフルエンザウイルスの変異基盤の解析はウイルス学、構造生物学からの実験的アプローチや、配列解析などのバイオインフォマティクスによる手法が主流であったが、近年では計算化学的方法による解析も試み始められている。フラグメント分子軌道(FMO)法[2]の利点は、巨大分子をフラグメントに分割することで第一原理的量子化学計算を可能とすることであり、また、電子相関効果を適切に考慮することで分散力等の影響も評価出来ることにある。本研究は、FMO計算をHAと抗体の抗原認識領域の複合体構造[3]に適用し、残基単位・抗原領域単位の相互作用を定量化して、抗原タンパク質HAの将来の変異動向の予測に役立てることを目的とする。

【方法】

PDB (Protein Data Bank) に収録されているHA-抗体複合体構造から、PDBID:2VIR、2VIS、2VITのいずれも713残基からなる三種[3]を選んだ(図1)。この三種のX線解析構造は、同一抗体に対し、野生型HA(2VIR)、およびその変異体HA(2VIS[T131I]・2VIT[T155I])に同一の抗体が結合した複合体構造であり、アミノ酸変異前後の結合の変化を考察することが可能である。結晶水の除去、水素の付加、およびMMFF94x力場での構造最適化を行い、各構造について、複合体、HA1単体、抗体軽鎖・重鎖の複合体それぞれFMO計算(MP2/6-31G)を実行し、合計9つの計算データを得た。

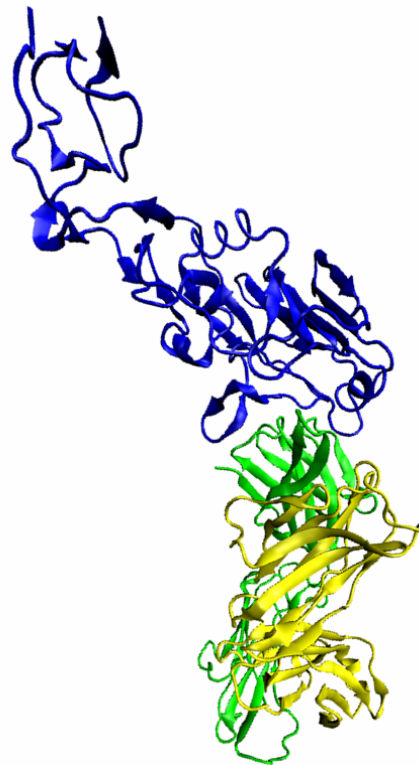
次に、FMO計算から得られた各構造の全エネルギーを元に結合エネルギーを算出し、実験値との比較を行った。また、アミノ酸残基間の相互作用指標として、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)を算出し、野生型と変異型でのHA-抗体間のIFIEの変化や、変異や抗体の有無によるHA内のIFIEの変化を考察した。

【結果】

アミノ酸変異実験を行った先行研究[4]により、自然界でのHAの変異は、変異後もHAの機能が保存されるアミノ酸部位に限定され、変異が許容される部位と許容されない部位が存在することが示唆されている。本研究では、変異が許容される部位のうち、IFIEの値から抗体が特異的に認識する残基を同定した。その結果、自然界で変異が起きているアミノ酸残基の多くは、抗体との引力的な相互作用が強いということが判明した。これは、抗体圧から逃れるために、より相互作用の強いアミノ酸上での変異が優位に起きているためだと考えられ、毎年の流行と残基間相互作用との関連性が明らかになった。さらに、変異によって、変異が許容されない部位において抗体との相互作用が弱まる事例も示された。

本研究では、上記のように、アミノ酸変異実験結果との照応によって、過去のHA上でのアミノ酸変異の理論的説明に一定程度成功し、定性的なレベルでも電子相関を考慮することで、FMO計算による変異予測の可能性が示唆された。さらに、本研究はタンパク質の分子進化の方向性をタンパク質間のエネルギー的相互作用という見地から議論し、一定の成果を挙げたものであると意義づけられる。詳細については当日のポスター発表で報告する。

図1. HA-抗体複合体構造 (PDBID:2VIR)。図の上部青色で示されたペプチド鎖が抗原のHAのHA1領域であり、黄色と黄緑色で示された2つの鎖が抗体のFab領域の先端に存在する抗原結合領域である。



【参考文献】

- [1] T. Iwata et al., *Comput. Biol. Chem.* 32 (2008) 198.
- [2] K. Kitaura et al., *Chem. Phys. Lett.* 313 (1999) 701.
- [3] D. Fleury et al., *Nature Struct. Biol.* 5 (1998) 119.
- [4] Y. Mochizuki et al., *Chem. Phys. Lett.* 457(2008) 396.
- [5] K. Nakajima et al., *J. Virol.* 77 (2003) 10088.