

3P092

京コンピュータを用いたウイルスの全原子シミュレーション

5. カプシドを横切る水分子の交換

(名大院工¹, 名大院工・計算科学センター², 立命館大薬³, 阪大蛋白研⁴, 微化研⁵)
○山田 篤志¹, 吉井 範行², 安藤 嘉倫¹, 藤本 和士³, 小嶋 秀和¹, 水谷 圭佑¹,
岡崎 進¹, 中川 敦史⁴, 野本 明男⁵

Large-scale all-atom molecular dynamics calculation of viruses using the K-computer

5. Exchange of water molecules across poliovirus capsid

(Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.¹, Graduate School of Engineering,
Nagoya Univ.², Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan Univ.³,
Institute for Protein Research, Osaka Univ.⁴, Institute of Microbial Chemistry⁵)
○Atsushi Yamada¹, Noriyuki Yoshii², Yoshimichi Andoh¹, Kazushi Fujimoto³, Hidekazu
Kojima¹, Keisuke Mizutani¹, Susumu Okazaki¹, Atsushi Nakagawa⁴, Akio Nomoto⁵

【はじめに】

京コンピュータを用いた水溶液中でのポリオウイルスの全原子シミュレーションの一連の講演(1E04,1E06,3P091,4D10,3P092)において、ウイルス殻(カプシド)の内側と外側で水分子が交換する現象が計算の解析から見られたので本発表で報告する。

カプシドは4種類のタンパク質 VP1, VP2, VP3, VP4 およびスフィンゴジンから成る基本ユニットが60個集まった正二十面体の構造を持つ。正二十面体の頂点は、ユニットセルを2回、3回、5回回転させた対称性を持ち、その軸はそれぞれ2回、3回、5回回転対称軸と呼ばれている。カプシド内側には天然ではRNAと水溶液で満たされており、体内の様々な環境下でカプシドがRNAを保護して目的の場所まで移動する。カプシドは、ウイルスが移動する体液中において生じた水圧変化に対して構造を壊すことなく環境に適応できると言える。この環境適応能力の鍵となる仕組みに、カプシド内外の水分子の交換が考えられる。水分子の交換が素早くできれば、ウイルスに外圧が加えられたとしても、ウイルスの含水量のコントロール機構により耐圧力性を発揮できる。本発表では、RNAを含まないポリオウイルス(ワクチン)の平衡状態での長時間分子動力学シミュレーションから得られたカプシドを横切る水分子の交換に関する解析結果を報告する。

【計算内容】

1辺40 nmの立方体周期境界セル内にポリオウイルス(PDB-ID: 1HXS[1])およびリン酸緩衝生理食塩水濃度となるようなNa⁺, Cl⁻, K⁺を含む水溶液を配置した合計約650万原子の系を用意した。力場にはCHARMM22 with CMAP(タンパク質, イオン)とTIP3P(水分子)を採用した。高並列汎用分子動力学シミュレーションソフトウェアMODYLAS[2]を用いて京コ

コンピュータ上で 4096 ノードの並列計算を行うことにより、NPT アンサンブルで 200ns の軌跡を得た。(計算方法の詳細は講演 3P091 を参照)

【結果と考察】

本研究から水分子がカプシド内外を交換する軌跡が得られた。図 1 に水分子がカプシドの内側から外側へ貫通している 20ps ごとのストロボショットを示す。

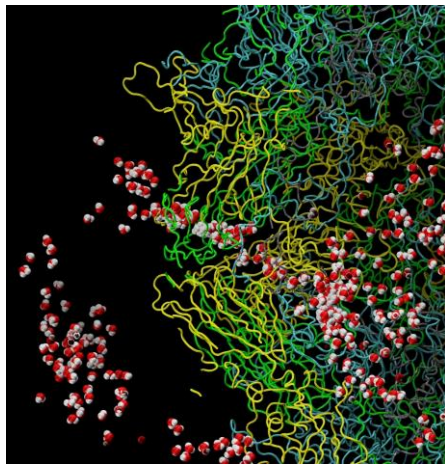


図 1 水分子がカプシドの 3 回回転対称軸を通過する 20ps ごとのストロボショット

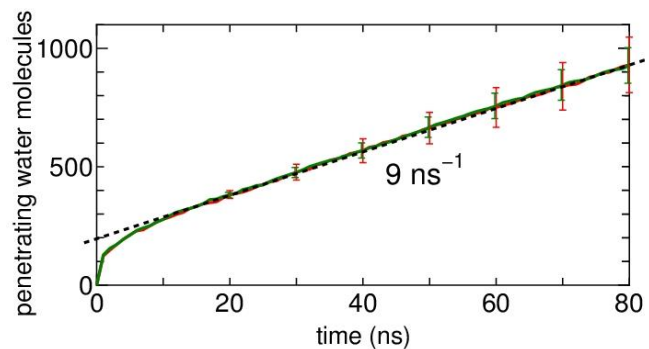


図 2 カプシドを横切った水分子の個数 (異なる基準時刻からの 5 本の平均)。赤色は内側から外側へ、緑色は外側から内側への移動個数を示す。

カプシド内外の水分子の交換を定量的に示すため、カプシドの内側と外側の境界面を水の分布が小さい面で定義し、平衡化(100ns)後のある基準の時刻から境界面を透過した水分子の個数を時間に対してプロットした (図 2)。まずカプシドの内側から外側と外側から内側への水分子の移動個数がほぼ一致していることから平衡状態になっていることが示された。また双方向に移動個数が 1ns に 9 個と非常に速いことがわかった。この水分子の交換速度だと 22 μ s あればカプシド内の水がすべて外部水と入れ替わる。したがって、ウイルスに瞬間的な外圧が与えられても、それ相当数の水分子を内水相に取り込むことで内外圧差を素早く調整できることになる。

水分子の通過場所を解析した結果、3 回回転対称軸上の経路が最も多いことがわかった。この軸上の自由エネルギー曲線を水の分布から計算した結果、8 kJ/mol 程度の障壁があることが得られた。2 回回転対称軸周辺では VP2 同士の接合面で水分子の通過が見られたが、5 回回転対称軸では対称軸付近のキャニオンと呼ばれる結合部位あたりで通過が見られた。これらより、ポリオウイルスの耐圧力のための調整機構は、主に緩やかな障壁を持つ水分子の通過経路である 3 回回転対称軸で機能すると言える。またこの時、カプシドはイオンを透過させない浸透膜であることも示された。

- 【参考文献】 [1] S.T. Miller, J.M. Hogle, and D.J. Filman, *J. Mol. Biol.* **307**, 499 (2001).
[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).