

## 4D10

### 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: 4. カプシド内水相の負の圧力

(名大院工<sup>1</sup>, 名大院工・計算科学センター<sup>2</sup>, 立命館大薬<sup>3</sup>, 阪大蛋白研<sup>4</sup>, 微化研<sup>5</sup>)

○安藤 嘉倫<sup>1</sup>, 吉井 範行<sup>2</sup>, 山田 篤志<sup>1</sup>, 藤本 和士<sup>3</sup>, 小嶋 秀和<sup>1</sup>, 水谷 圭佑<sup>1</sup>,  
岡崎 進<sup>1</sup>, 中川 敦史<sup>4</sup>, 野本 明男<sup>5</sup>

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

##### 4. Negative pressure inside the poliovirus empty capsid

(Graduate School of Engineering, Nagoya Univ.<sup>1</sup>, Graduate School of Engineering,  
Nagoya Univ.<sup>2</sup>, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan Univ.<sup>3</sup>,  
Institute for Protein Research, Osaka Univ.<sup>4</sup>, Institute of Microbial Chemistry<sup>5</sup>)

○Yoshimichi Andoh<sup>1</sup>, Noriyuki Yoshii<sup>2</sup>, Atsushi Yamada<sup>1</sup>, Kazushi Fujimoto<sup>1</sup>, Hidekazu Kojima<sup>1</sup>,  
Keisuke Mizutani<sup>1</sup>, Susumu Okazaki<sup>1</sup>, Atsushi Nakagawa<sup>3</sup>, and Akio Nomoto<sup>4</sup>

#### 【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、本発表はウイルス殻 (カプシド) の内側と外側での圧力に注目したものである。

ウイルスはカプシドと呼ばれる数種のタンパク質から構成される外殻と、カプシドに取り囲まれた核酸、ときにエンベロープと呼ばれるカプシドをさらに取り囲む脂質二重層膜から構成される[1]。本研究で話題にするポリオウイルスはエンベロープを持たない、露出したカプシド内部に single-strand(ss)-RNA を含む球形のウイルスである。核酸を含まないウイルス (エンプティカプシド) は人工ワクチンや DDS キャリアーへの応用が期待されているものの一般に不安定であるとされる。本研究では、ポリオウイルスのエンプティカプシドを対象とした全原子分子動力学 (MD) 計算をもとに、温度・圧力一定条件下での熱平衡状態におけるエンプティカプシド内水相の圧力について考察した結果を報告する。

#### 【計算内容】

ポリオウイルスカプシドの初期座標には 0.22 nm の分解能の PDB ID : 1HXS [2] を用いた。一辺 40 nm の立方体基本セルの中央にカプシド殻を設置した。その上でカプシドの内外に水分子を配置し、カプシドの持つ正味の負電荷に対するカウンターイオン Na<sup>+</sup>を殻内外水相に設置した。さらにイオン強度がリン酸緩衝生理食塩水濃度となるよう Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>を設置した。総原子数は 6,480,326 個となった。タンパク質とイオンの力場には CHARMM22 with CMAP, 水分子には TIP3P を用いた。系の温度を 310.15 K に昇温させた後, Nosé-Andersen の *NPT* アン

サンプル ( $P = 0.1 \text{ MPa}$ ) による計算を 200 ns 行った. 京コンピュータ上で, 当グループの開発した汎用ソフト MODYLAS[3]により分子動力学計算を行った.(その他計算内容の詳細は講演 3P901 を参照のこと)

### 【結果と考察】

図 1 には  $NPT$  アンサンブルに切り替えて以降のカプシド内水相および外水相バルクの水分子数密度  $\rho_{\text{wat}}$  の時間変化を示した. 初期値において外水相と同程度であった内水相の  $\rho_{\text{wat}}$  は, 最初の 30 ns ほどで目に見えて減少し, 100 ns 以降  $33.272 \text{ nm}^{-3}$  のまわりを揺らいだ. 一方, 外水相バルクについては 100 ns 以降  $33.332 \text{ nm}^{-3}$  のまわりを揺らいだ. 講演 3P092 にて報告したように, カプシドは水分子の透過を許しており (1 ns に 9 個), 100 ns かけて水分子が十分交換した結果カプシド内外の  $\rho_{\text{wat}}$  が平衡値に達したとみなせる. それでもなおカプシド内側の  $\rho_{\text{wat}}$  は外部にくらべ小さく, 本質的にエンptyカプシド内側での圧力がより低いことが示唆される. カプシド内外での  $P$  を定量的に確かめるために 2 つの方法, (1)  $\rho_{\text{wat}}-P$  検量線を用いた推定, および (2) ビリアル定理に基づく局所圧力計算による推定を行った. 表 1 にあるように, 2 つの方法ともにカプシド内側は外側にくらべ 3 MPa ほど低い負圧となった. 圧力への静電相互作用の寄与の解析により, この内部の負圧の起源はカプシドのもつ正味負の電荷によることがわかった. このエンptyカプシド内部の負の圧力によって系が不安定化されるために, 人工エンptyカプシドの自発的な形成が妨げられていると予想される.

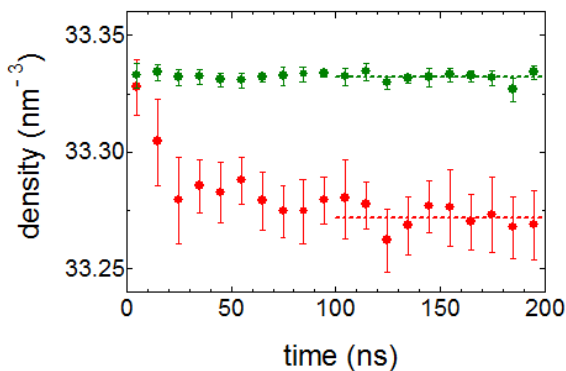


図 1 カプシド内外の水数密度の時間変化. 内側(赤), 外側(外). 点線は 100 ns 以降の平均値.

表 1 2 つの方法で推定した圧力 (MPa)

	$\rho_{\text{wat}}-P$ 検量線	局所圧力
内側	$-2.8 \pm 0.3$	$-3.4 \pm 0.5$
外側	$0.6 \pm 0.1$	$0.2 \pm 0.1$

### 【参考文献】

- [1] D.M. Knipe, and P.M. Howley (Ed.), Fields Virology 5<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams&Wilkins and Wolters Kluwer, Philadelphia (2007). [2] S.T. Miller, J.M. Hogle, and D.J. Filman, J. Mol. Biol. 307, 499 (2001). [3] 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).