

# ポリオウィルス-CD155 レセプター間の相互作用の 分子動力学法による研究

○遠藤裕太(名大院工)、水谷圭佑、小嶋秀和(名大院工)、藤本和士(名大院工)、山田篤志(名大院工)、安藤嘉倫(名大院工)、吉井範行(名大院工・計算科学センター)、篠田 渉(名大院工)、中川敦史(阪大蛋白研)、岡崎 進(名大院工)

## 1. はじめに

ポリオウィルスはエンベロープを持たない RNA ウィルスの一種であり、そのカプシドは VP1-VP4 と呼ばれる 4 種類のタンパク質からなるサブユニット 60 個から構成される。ポリオウィルスの人体への感染は、腸の標的細胞表面に存在する CD155 と呼ばれるレセプターの D1 ドメインの一部がポリオウィルスのカプシド表面にあるキャニオンと呼ばれる部位に結合することによって進行する。この過程について、ウィルスとレセプターのおおよその結合部位やウィルスとレセプター双方のタンパク質のどの残基が結合に関与しているかといったようなことは判明している<sup>1,2</sup>が、原子単位での結合構造や、結合に至る過程、および結合の際の自由エネルギープロファイルなどはいまだ解明されていない。そこで本研究では、ポリオウィルスカプシド全体と CD155 の D1 ドメインとを含む系について全原子をあらわに取り扱った MD 計算を行うことで、レセプターのウィルス認識の分子論的なメカニズムを明らかにすることを目的とする。

## 2. シミュレーション手法

分子動力学計算は「京」コンピュータと MODYLAS<sup>3</sup>を用いて行った。長距離力計算には FMM 法を適用した。ポテンシャルとしてタンパクおよびイオンには CHARMM 36、水には TIP3P を用いた。また、アンサンブルについては Andersen の方法および Nose-Hoover chain 法を用い、1 気圧、310.5K の *NPT* アンサンブルを構成した。カプシドとレセプター間の距離およびカプシドからのレセプターの天頂角へ向けた方位角の異なる系を複数用意し、カプシドとレセプター両者の並進および重心周りの回転をガウスの最小拘束の原理により拘束しつつカプシド-レセプター間に作用する平均力計算を行った。

ガウスの最小拘束の原理によると、拘束のある  $n$  個の粒子からなる力学系では原子  $i$  にかかる拘束力  $\mathbf{F}_i^c$  について関数  $\sum_i^n \mathbf{F}_i^c / m_i$  が最小となる。ここで  $m_i$  は原子

$i$  の質量である。 $\mathbf{F}_i^c$  の微小変化に対して式(1)が要求される。この式(1)と注目する原子集団の重心に作用する力((2)上式)および原子集団の重心を中心としたトルク((2)下式)を0とする2つの拘束条件とから、拘束力として式(3)が得られる。ここで $\mathbf{F}_i$ は原子  $i$  に作用するポテンシャルよりの力である。また、 $\mathbf{r}'_i$ は原子  $i$  の注目する原子集団の重心からの相対位置ベクトルである。 $\mathbf{I}'$ および $\mathbf{N}'_G$ は注目する原子集団の重心まわりの慣性テンソルおよびトルクである。 $\mathbf{F}_i + \mathbf{F}_i^c$ を用い $\mathbf{r}_i$ を時間発展させることで、原子集団の並進および回転運動が抑制される。

$$\sum_i^n \frac{\mathbf{F}_i^c}{m_i} \cdot \delta \mathbf{F}_i^c = 0 \cdots (1) \quad \left\{ \begin{array}{l} \sum_i^n (\mathbf{F}_i + \mathbf{F}_i^c) = 0 \\ \sum_i^n \mathbf{r}'_i \times (\mathbf{F}_i + \mathbf{F}_i^c) = 0 \end{array} \right. \cdots (2)$$

$$\mathbf{F}_i^c = -m_i \mathbf{I}'^{-1} \mathbf{N}'_G \times \mathbf{r}'_i - \frac{m_i}{M} \mathbf{F}_G \cdots (3)$$

また平均力 $\langle F \rangle$ は(4)式より計算した。ここで $\mathbf{u}$ はウィルス重心からレセプター重心に向かう単位ベクトル(図1中の $\mathbf{u}$ )、 $m_v, m_r$ はそれぞれカプシドおよびCD155の質量、 $N_v, N_r$ はそれぞれカプシドおよびCD155を構成する原子の集合である。

$$\langle F \rangle = \left\langle \left( \sum_{i \in N_v} \frac{m_r}{m_v + m_r} \mathbf{F}_i + \sum_{j \in N_r} \frac{m_v}{m_v + m_r} \mathbf{F}_j \right) \cdot \mathbf{u} \right\rangle \cdots (4)$$

### 3. シミュレーション結果

ポリオウィルスとレセプターは互いに負電荷を持つにも関わらず、特定の配置において引力的な相互作用が働くことを見出した。詳細な結果については当日報告する。

#### 参考文献

- [1] P. Zhang, S. Mueller, M.C. Morais, C.M. Bator, V.D. Boeman, S. Hafenstein, E. Wimmer, and M.G. Rossmann, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2008**, 105, 18284-18289
- [2] Y. Andoh, N. Yoshii, A. Yamada, K. Fujimoto, H. Kojima, K. Mizutani, A. Nakagawa, A. Nomoto, and S. Okazaki, *J. Chem. Phys.*, **2014**, 141, 165101
- [3] Y. Andoh, N. Yoshii, K. Fujimoto, K. Mizutani, H. Kojima, A. Yamada, S. Okazaki, K. Kawagushi, H. Nagao, K. Iwahashi, F. Mizutani, K. Minami, S. Ichikawa, H. Komatsu, S. Ishizuki, Y. Takeda, and M. Fukushima, *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, 9, 3201