

1P107

カノニカル分子軌道計算によるインフルエンザM2タンパク質の電子構造

¹東大生研

○平野敏行¹, 佐藤文俊¹

Electronic Structure of the Influenza M2 Protein by Canonical Molecular Orbital Calculation

○Toshiyuki Hirano¹, Fumitoshi Sato¹

¹*Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, Japan*

【Abstract】 Abstract in English (ca. 150 words).

M2 protein of the influenza A virus, which consists of 97 amino acid residues, is a tetrameric proton channel and involves in virus uncoating. By several crystallographic and spectrographic experimental approach, His37 and Trp41 have been believed to play a key role in proton transportation mechanism, and various proton transport and gating mechanisms have been proposed. Some particular mechanisms associated with the His37-Trp41 cluster are, however, less well understood. We have carried out the canonical molecular orbital (CMO) calculations of M2 proton channel, and study about the proton transport and gating mechanisms from the perspective of the electronic structure calculation. All CMO calculations were performed by using the ProteinDF and QCLObot program.

【序】

97アミノ酸残基から構成されるA型インフルエンザウィルスのM2タンパク質は、4量体でプロトン(H⁺)チャネルを形成し、ウィルスの脱殻に参与する。外側の4つの疎水性アミノ酸残基のVal27が物理的にチャネルの内径を狭め、プロトン輸送を促進していると考えられている。さらに分光学的手法の結果より、酸性条件下においてHis37のプロトン化と、そのHis37とTrp41とのカチオン- π 相互作用をきっかけとして、プロトンチャネルが活性化されると考えられている[1]。A型インフルエンザ治療薬として用いられているアマンタジンやリマンタジンは、このM2タンパク質のプロトンチャネルとしての機能を阻害し、脱殻を抑制することでウィルスの増殖を妨げている。しかし、これら治療薬に対する耐性ウィルスが既に出現しており、新たな治療薬の開発が急がれている。

プロトンチャネル活性化の機構の一部として考えられているHis37およびTrp41まわりをはじめ、膜貫通ドメインの電子構造の変化を明らかにすることにより、詳細なプロトン輸送・通門機構の解明につながると期待される。本研究では、カノニカル分子軌道計算を用いてM2タンパク質膜貫通ドメインの電子構造を明らかにし、プロトン輸送・通門機構を電子構造の視点から議論することを目的とした。

【方法】

計算構造は、固体NMRから得られた実験構造(PDB ID: 2KQT [2])を元に作成した(Fig. 1)。2KQTでは、M2タンパク質97アミノ酸残基のうちSer22からLeu46までの原子座標が登録されており、膜貫通ドメイン(24~46)を含んでいる。Ramachandran plotの結果からは、主鎖骨格の異常は検出されなかった。N末端(Ser22)、C末端(Leu46)および荷電アミノ酸(Asp24)側鎖は、点電荷を配置して中性化した。His37は中性として

取り扱った。電子状態計算における初期値は、QCLO 法[3]に基づく計算プログラム QCLObot [4]を利用した。QCLObot は自由なフラグメント分割が可能であるため、ペプチド結合により隣接したアミノ酸残基だけでなく、空間的に接近したアミノ酸残基もまとめてフラグメントとして取り扱うことができる。Asp44 と隣接する Arg45 は、同一鎖上だけでなく、他の 3 つの鎖とも複雑に相互作用しているため、4 本鎖すべての Asp44-Arg45 イオン対を同一フラグメントとして計算した。その他のアミノ酸残基については、各アミノ酸残基をフラグメントとし、両端を N-メチル基およびアセチル基で末端処理したフレーム分子を作成し、QCLO を作成した。すべてのカノニカル分子軌道計算は第三世代密度汎関数計算法[5]に基づく ProteinDF [6]を用いた。基底関数には cc-pVDZ、交換相関汎関数は B3LYP を用いた。

【結果・考察】

4 本鎖すべての His37 と Trp41 を含む部分構造の電子状態計算を行い、得られた HOMO を Fig. 2. に示した。Trp41 を主な寄与とする HOMO は、4 本鎖にほぼ均等に広がった分子軌道が観察できた。カチオン- π 相互作用は、同一鎖上のプロトン化 His37 と Trp41 との間で(他の鎖とは独立して)機能するだけでなく、4 本鎖すべてのペアが連動・呼応して作用する可能性が示唆された。同様の傾向は、Asp44 と Arg45 とのイオン対でも観察できた。計算の詳細ならびに結果を当日報告する。

【参考文献】

- [1] R. M. Pielak, J. J. Chou, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1808**, 522 (2011).
- [2] C. Wei, A. Pohorille, *Biophys. J.*, **105**, 2036 (2013).
- [2] S.D. Cady, K. Schmidt-Rohr, J. Wang, C. Soto, W.F. DeGrado, M. Hong, *Nature*, **463**, 689 (2010).
- [3] H. Kashiwagi, H. Iwai, K. Tokieda, M. Era, T. Sumita, T. Yoshihiro, F. Sato, *Mol. Phys.*, **101**, 81 (2003).
- [4] <https://www.github.com/proteindf/qclobot/>
- [5] T. Hirano, F. Sato, *PCCP*, **16**, 14496, (2014).
- [6] <https://www.github.com/proteindf/proteindf/>

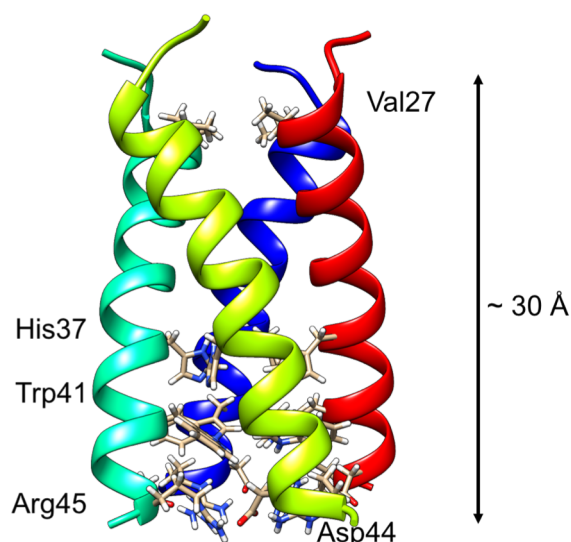


Fig. 1. Calculation model of Influenza A M2 protein (PDB ID: 2KQT)

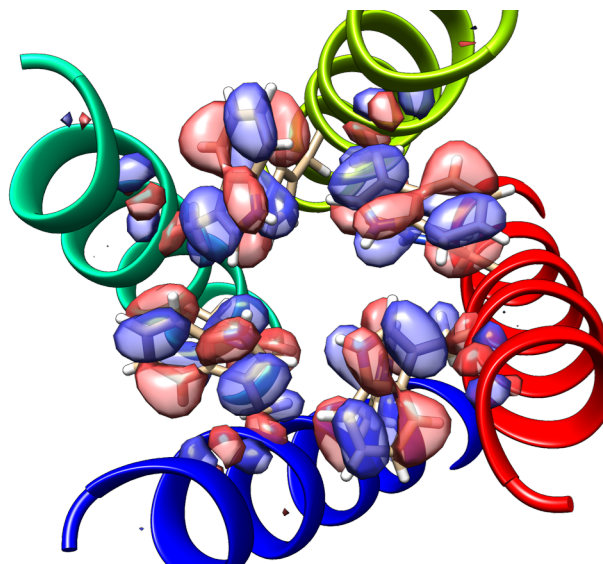


Fig. 2. The HOMO contour plot of partial structure (36th-42nd residues; isosurface value = ± 0.01 a.u.)