

非経験的分子軌道法によるヒト型インフルエンザ H3

シアロ糖鎖相互作用の解析

(岐阜大院・連農¹, CREST², 岐阜大・地域³, 愛知教育大・化⁴, 岐阜大・生命科学総合研究支援セ⁵, 岐阜大・応用生物⁶)

澤田敏彦^{1,2}, 橋本智裕³, 中野博文⁴, 鈴木徹⁵, 石田秀治⁶, 木曾真^{2,6}

【序】インフルエンザウィルスは、それ自身が産出するヘマグルチニン；HA によって、標的細胞膜に発現するシアロ糖鎖と結合して細胞接着・感染する。ヒト型 HA の H3 型は、ヒト細胞が発現する Neu5Ac(α 2-6)Gal 糖鎖 **1** と強く結合する。一方で、トリ型 H3 はトリ型糖鎖である Neu5Ac(α 2-3)Gal **2** と強く結合する (Fig. 1)。興味深いことに、ヒト型 H3 の Leu226 を Gln に変異させると、ヒト型 H3 の反応性が **2** (トリ型糖鎖) > **1** (ヒト型糖鎖) に変化する。そこで我々は、Leu226 又は Gln226 を持つヒト型 H3 と Neu5Ac(α 2-3)Gal 糖鎖の反応性を *ab initio* フラグメント分子軌道法で比較検討することにした。

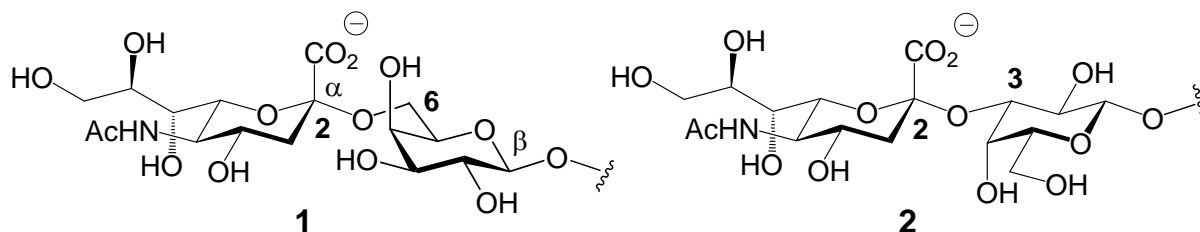


Fig. 1 インフルエンザ HA が結合するシアロ糖鎖
1: Neu5Ac(α 2-6)Gal (ヒト型). 2: Neu5Ac(α 2-3)Gal (トリ型).

【方法】ヒト Leu226 H3 (A/Aichi/2/1968: H3N2) と Neu5Ac(α 2-3)Gal の複合体結晶構造を本研究に用いた¹。本複合体について Leu226 を Gln に変異させて、Gln226 H3- Neu5Ac(α 2-3)Gal 複合体を作成した²。各複合体を CFF force field による分子力学法で構造最適化した後、相互作用部位を切り出し (Fig. 2) HF/STO-3G による *ab initio* フラグメント分子軌道法でシングルポイントエネルギー計算を行った。H3 と Neu5Ac(α 2-3)Gal 受容体の結合エネルギー ΔE を算出した [$\Delta E = (E_{H3} + E_{receptor}) - E_{complex}$]。分子力学計算は、Discovery Studio v1.5.1 で行った。Ab initio フラグメント分子軌道計算は、ABINIT-MP 2005 で行った³。

1. Sauter, N. K. et al. *Biochemistry* **1992**, *31*, 9609-9621. Eisen, M. B. et al. *Virology* **1997**, *232*, 19-31.
2. Weis, W. et al. *Nature* **1988**, *333*, 426-431. Ha, Y. et al. *Virology* **2003**, *309*, 209-218.
3. T. Nakano, T. et al. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *351*, 475-480.

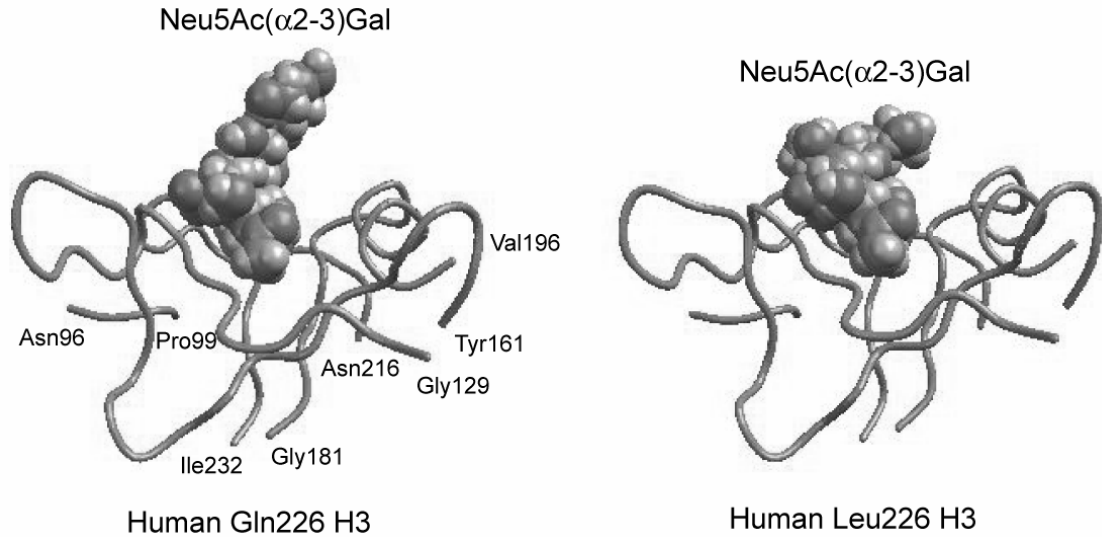


Fig. 2 *ab initio* フラグメント分子軌道法で検討した相互作用部位

【結果と考察】ヒト型 H3 の Leu226 を Gln に変異させたところ、トリ型糖鎖 Neu5Ac(α 2-3)Gal **2** に対する反応性が増した。すなわち Gln226 H3 は、**2** における Neu5Ac 残基 8-OH 基及び 1-COO 基と強く相互作用した (Fig. 3)。Gln226 H3 と **2** の結合エネルギーは、Leu226 H3 における結合エネルギーよりも 18.4 kcal/mol 高かった。HA は 3 量体であり、同様の活性部位を三カ所持っている。よって、考慮すべき結合エネルギーの有利さは、少なくとも 55.2 kcal/mol である。

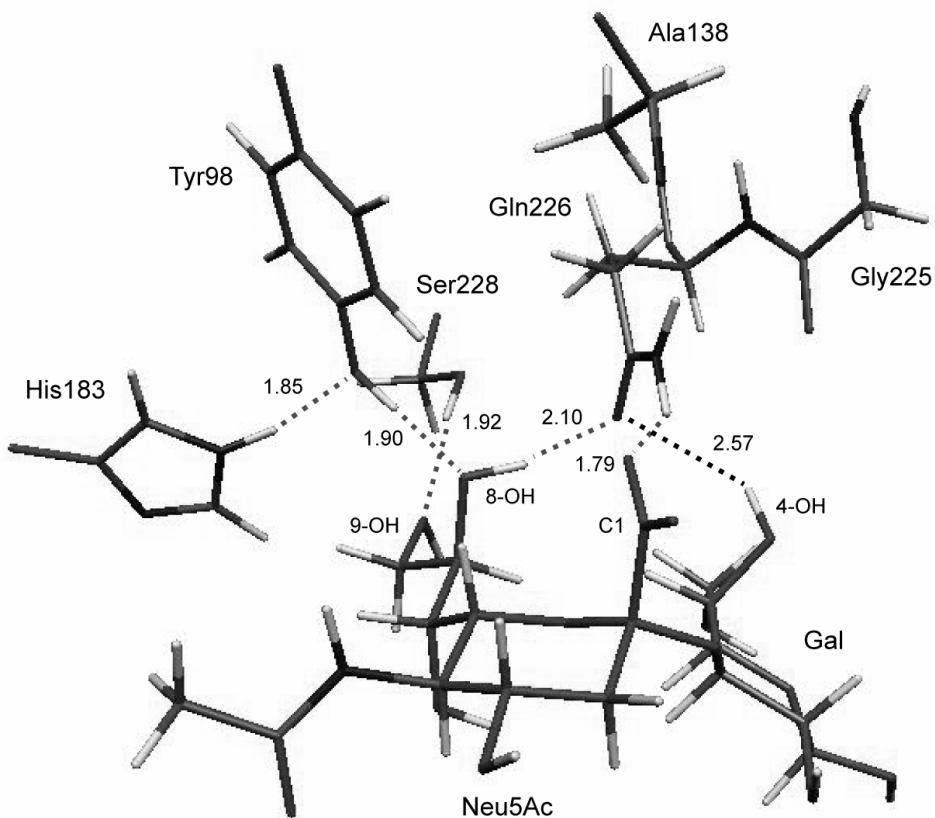


Fig. 3 Human Gln226 H3 と Neu5Ac(α 2-3)Gal の相互作用