

分子動力学シミュレーションによる インフルエンザウイルス NS1 タンパク質と dsRNA の結合解析

○吉岡彬生 栗崎以久男 渡邊博文 田中成典

神戸大学大学院システム情報学研究科 (〒657-8501 神戸市灘区六甲台町 1-1)

【緒言】

インフルエンザウイルスは、世界的に流行を及ぼす、最も恐れられているウイルスの一つである。インフルエンザの持つ、Nonstructural protein 1(NS1)タンパク質は、インフルエンザウイルス由来の RNA に結合し、宿主の免疫機構の抑制と、翻訳を促進することが知られている。Cheng ら[1]は、NS1-dsRNA 複合体の X 線構造を解き、その構造を基に結合解析を行っていた。通常の X 線構造では、水素の位置を特定できず、また、熱揺らぎ下での平均的な 1 点のスナップショットである。そのため、彼らの示す NS1-dsRNA 間の水素結合による相互作用を定量的に評価するのは難しいと考えられる。そこで本研究では、彼らの X 線構造を基に、分子動力学計算をし、NS1-dsRNA 複合体のダイナミクスを得て、水和中での結合形成メカニズム、複合体安定化メカニズムについて解析した。これによって、分子動力学に基づく、NS1 と dsRNA 結合時の X 線構造だけでは得られない、より深い知見を得ることを試みた。

【方法】

NS1-dsRNA 複合体の X 線構造(PDB ID : 2ZKO)を用いて、分子動力学シミュレーションを行った。NS1-dsRNA 間の結合は、分子間に形成される水素結合で評価した。得られたトラジェクトリから、特定の重原子(O,N)距離が 3.4Å以下の時、水素結合していると判断した[2]。

【結果と考察】

Cheng らの先行研究では、NS1 の R35,R38, S42,T49 が、dsRNA と直接相互作用していると報告している。しかし、我々のシミュレーション結果によると、図 1 より、R35 だけが実際は分子内相互作用をして複合体の安定な構造をとっていたことが分かった。他にも、実験による、アラニン・スキャニングの結合能力低下・消失や、水を介した NS1-dsRNA 間の相互作用をシミュレーションによって再現し、NS1 の動的安定構造を見出した。

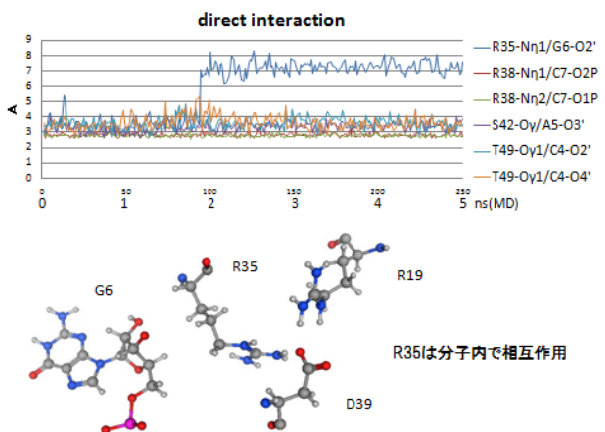


図 1 : NS1-dsRNA の direct interaction

【文献】

- [1] A. Cheng, S. M. Wong, Y A. Yuan, Cell Research 19 (2009) 187-195
 [2] P. Athri, W. D. Wilson, J. AM. CHEM. SOC. 131 (2009) 7618-7625