

TSUBAME 共同利用 平成 30 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 HIV Pr55^{Gag} タンパク質全長の分子モデリングと分子動力学解析
英文: Molecular modeling and molecular dynamics simulations of HIV Pr55^{Gag} protein

利用課題責任者 佐藤 裕徳
Hironori Sato

所属 国立感染症研究所
Affiliation National Institute of Infectious Diseases
URL <https://www.niid.go.jp/niid/ja/>

邦文抄録

HIV 粒子形成の主役を務める Gag タンパク質前駆体 (Pr55^{Gag}) の全構造は未だ不明で、ウイルス粒子形成の分子基盤解明や構造ベース創薬の障壁となっている。そこで本研究では、TSUBAME の Amber を用いて Pr55^{Gag} の全構造モデルの構築と構造特性解析を実施した。その結果、中性子小角散乱測定データに基づく溶液中の Pr55^{Gag} 部分構造に酷似する Pr55^{Gag} 全構造モデルを得ることに成功した。さらに Pr55^{Gag} の折畳み様式が粒子形成時の一連の相互作用に秩序と方向性を与えている可能性を見出した。HIV 粒子形成の構造生物学を実施し、新しい抗 HIV 薬の開発を進める基盤が得られた。

英文抄録 (100 words 程度)

HIV Pr55^{Gag} protein plays key roles in virus particle formation, whereas its entire structure still remains elusive. This has been a major obstacle for elucidating molecular mechanisms of virion morphogenesis and for conducting structure-based drug design. In this study, we constructed and analyzed full-length Pr55^{Gag} models by molecular dynamics simulations using TSUBAME Amber. These models were strikingly similar to reported ones of HIV-1 partial Pr55^{Gag} molecule (Gag Δp6) from small-angle neutron scattering measurements and suggested that the Pr55^{Gag} folding mode play a crucial role in directing ordered molecular interactions of Pr55^{Gag} during virion formation.

Keywords: 5つ程度

Human immunodeficiency virus, Pr55^{Gag} entire structure, virion morphogenesis, molecular dynamics simulation

背景と目的

1980 年代初期に顕在化した致死的新興感染症エイズは、HIV 感染で発症する。HIV 感染の流行は未だに続き、世界の HIV 感染者は約 3,690 万人に達する。感染者の QOL の向上、並びに公衆衛生上の脅威を低減するには、HIV 感染症の制御と治療に向けた新しい抗 HIV 薬の開発が不可欠である。

HIV 粒子形成の主役を務める Gag タンパク質前駆体 (Pr55^{Gag}) の全長構造は未だ不明のまま残されている。このため、ウイルス粒子形成の分子基盤解明、並びに Pr55^{Gag} を標的とする構造ベース創薬の研究は立ち遅れている。そこで本研究では、TSUBAME の Amber を用いて Pr55^{Gag} 折り畳み様式と構造特性を解析した。その結果、中性子小角散乱測定データに基づく溶液中の Pr55^{Gag} 部分構造に酷似する構造モデ

ルを得ることに成功した。さらにこのモデルを用いて Pr55^{Gag} の機能発現を司る構造特性を見出した (小谷ら、米国 2018CSHL retrovirus meeting で発表)。HIV Pr55^{Gag} の全構造をもとに HIV 粒子形成の仕組みを明らかにし、構造ベース創薬を進める新しい基盤が得られた。

概要

HIV Pr55^{Gag} は、多機能タンパク質である。HIV 感染細胞において、種々の因子と相互作用しながら細胞膜に特異的に輸送・係留され、そこでウイルス粒子の他の部品 (ゲノム、外被タンパク質、脂質二重層) の集合、感染性ウイルス粒子の形成、発芽を推進する。しかし、これらの過程がなぜ順序だつて進むのかは、HIV 発見後 35 年あまり経た現在もほとんどわ

かっていない。主な原因の一つに、Pr55^{Gag}全構造の欠如がある。そこで本研究では、TSUBAME を利用した分子動力学解析により、ウイルス学上の謎の解明を試みた。その結果、中性子小角散乱測定データに基づく溶液中の Pr55^{Gag} 部分構造に酷似する構造モデルを得ることに成功した。さらにこのモデルを用いて、Pr55^{Gag} の fold (折畳み) が、粒子形成に必要な一連の相互作用に秩序と方向性を与えている可能性を示唆した。

結果および考察

分子動力学法により、翻訳直後の溶液中の Gag 前駆体全長モデルを世界で初めて構築した。Gag 前駆体は、MA-CA 間と SP1-NC-SP2-p6 間の分子内相互作用により、疎水性表面の露出が減少する方向に折り畳まれることがわかった。このモデルは、中性子小角散乱測定データに基づく溶液中の Gag 部分構造モデル (Gag Δp6) : Datta SA *et al.*, *J Mol Biol.* 2007) に酷似していた。さらに、既知の解像度の低い構造情報では判明しなかった分子構造特性を見出した。すなわち、HIV 粒子形成初期に必要な相互作用表面は露出し、後期に必要なそれは遮蔽されていることがわかった。

まとめ、今後の課題

TSUBAME の Amber を用いて、Gag 前駆体 Pr55^{Gag} の全構造モデルを構築した。このモデルは、実験で得られている Gag 前駆体部分構造情報との類似性が高く、さらにはそれらの報告では解析できなかった相互作用表面の微細構造を解析できる。これにより、HIV 粒子形成初期に必要な相互作用表面の露出状態が判明し、Pr55^{Gag} の fold (折畳み) が、粒子形成に必要な一連の相互作用に秩序と方向性を与えている可能性を示唆された。今後は、HIV Pr55^{Gag} の全構造情報をもとに HIV 粒子形成の仕組みを分子レベルで明らかにし、構造ベース創薬につなげる予定でいる。