

Project: MRG5180298

Project Title: ผลจากการเปลี่ยนชนิดกรดอะมิโนต่อประสิทธิภาพการยึดจับระหว่างฮีแมกกลู

ตินิน H1N1 สายพันธุ์ต่างๆกับตัวรับในมนุษย์: การศึกษาทางทฤษฎี

Effects of Amino Acid Changes on Human Receptor Binding Efficiency of Different H1N1 Hemagglutinins: Theoretical Study

Investigator: Dr. Nadtanet Nunthaboot, Chemistry Department, Faculty of Science, Mahasarakham University

E-mail Address: nadtanet@gmail.com

Project Period: 2 years

บทคัดย่อ

การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 H1N1 ได้ก่อให้เกิดความหวาดกลัวและกลายเป็นปัญหาสำคัญระดับโลก เนื่องจากอาจก่อให้เกิดการระบาดใหญ่อย่างรุนแรง และอาจทำให้มีผู้เสียชีวิตจำนวนมาก กระบวนการแพร่พันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในมนุษย์เริ่มต้นจากการยึดจับระหว่างไกลโคโปรตีนฮีแมกกลูตินินและตัวรับที่มีอนุพันธ์ของน้ำตาลกาแลกโทสแบบแอลฟา 2,6 (SIA- α 2,6Gal) งานวิจัยนี้ได้สร้างแบบจำลองโครงสร้างสามมิติของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างฮีแมกกลูตินินของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่

2009 H1N1 และตัวรับ SIA- α 2,6Gal โดยใช้เทคนิคโฮโมโลยีโมเดลลิงและโมเลคิวลาร์ไดนามิกส์ซิมูเลชัน พบว่าลักษณะทางโครงสร้างรวมทั้งอันตรกิริยาที่สำคัญมีลักษณะคล้ายกับที่พบในฮีแมกกลูตินิน H1N1 ของสายพันธุ์อื่นๆที่มีการรายงานแล้ว อย่างไรก็ตามเพื่อให้เข้าใจมากยิ่งขึ้นถึงอิทธิพลของกรดอะมิโนในบริเวณกอดัมมันต์ที่มีผลต่อการยึดจับระหว่างฮีแมกกลูตินินและตัวรับ จึงได้ทำการจำลองพลวัตของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง SIA- α 2,6Gal กับฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์ใหม่ 2009 เปรียบเทียบกับสายพันธุ์ที่มีการระบาดอย่างรุนแรง (สายพันธุ์ 1918) สายพันธุ์ที่ไม่มีการระบาด (สายพันธุ์ 1930) และสายพันธุ์ที่เป็นไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (สายพันธุ์ 2005) พบว่ากรดอะมิโนที่มีประจุ ได้แก่ K145 และ E227 ที่พบในฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์ใหม่ 2009 มีส่วนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดจับกับตัวรับ โดย K145 สร้างไลซีนเฟนส์กับกรดอะมิโนไลซีน K133 K156 และ K222 ส่วน E227 ทำหน้าที่สเตบิไลซ์โครงสร้างของ K222 ให้สามารถยึดจับกับ SIA- α 2,6Gal ได้ ในขณะที่ไม่พบอันตรกิริยาเหล่านี้ในฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์อื่นๆ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของกรดอะมิโน G225 เป็น D225 ที่พบในฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์ 1918 และ 2009 ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดจับกับตัวรับให้ดียิ่งขึ้น เนื่องจากสามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับตัวรับได้ดีกว่าในกรณีของ G225 ซึ่งพบในสายพันธุ์ 1930 และ 2005 ผลการวิเคราะห์นี้สอดคล้องกับข้อมูลการทดลองที่มีการรายงานมาแล้ว ลักษณะเด่นของฮีแมกกลูตินินสายพันธุ์ 2009 คือกรดอะมิโนในบริเวณที่มีการยึดจับกับตัวรับมีความเป็นขั้วสูงขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นวิวัฒนาการที่แตกต่างจากไวรัสสายพันธุ์

1918 1930 และ 2005 คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะเพิ่มความรู้ความเข้าใจมากยิ่งขึ้นเกี่ยวกับกระบวนการหรือกลไกการแพร่พันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ตลอดจนใช้เป็นข้อมูลในการติดตามการกลายพันธุ์หรือการอุบัติขึ้นของไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ ในปีต่อไปอีกด้วย

คำหลัก เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ H1N1 อีเอ็มแมกกลูตินิน ตัวรับในมนุษย์ โมเลกุลาร์ไดนามิกส์ซีมูเลชัน

Abstract:

The recent outbreak of the novel 2009 H1N1 influenza in humans has focused global attention on this virus which could potentially have introduced a more dangerous pandemic of influenza flu. In the initial step of the viral attachment, hemagglutinin (HA), a viral glycoprotein surface, is responsible for the binding to the human SIA $\alpha 2,6$ linked sialopentasaccharide host cell receptor (hHAR). In this work, the complex structure of the 2009 H1N1 HA bound to the hHAR was constructed using homology modeling and molecular dynamic simulations. The receptor was found to fit very well within the HA binding pocket. Key interactions between HA and hHAR are well conserved. The results are similar to the hHAR binding to H1 HA subtype, but are slightly different from those of H3, H5 and H9 HAs. To further understand the effects of amino acid changes in the receptor binding pocket of different strains of HA, molecular dynamics simulations of the four different HAs of Spanish 1918 (H1-1918), swine 1930 (H1-1930), seasonal 2005 (H1-2005) and a novel 2009 (H1-2009) H1N1 bound to the hHAR, were conducted and compared. The simulated results indicated that introduction of the charged HA residues K145 and E227 in the 2009 HA binding pocket was found to increase the HA-hHAR binding efficiency in comparison to the three previously recognized H1N1 strains. A positively charged K145 in the HA of a novel H1-2009 can potentially make a lysine fence with residues K133, K156 and K222 and thus provides an optimal contact to hydrogen bond with the SIA1 of the hHAR. Residue E227 stabilizes the orientation of K222 to form hydrogen bond with hHAR. Moreover, changing of the non-charged HA G225 residue (1930 and 2005) to a negatively charged D225 (1918 and 2009) provides a larger number of hydrogen bonding interactions. This finding agrees well with the experimental data. The increase in hydrophilicity of the receptor binding region is apparently an evolution of the current pandemic flu from the 1918 Spanish,

1930 swine and 2005 seasonal flues. Detailed analysis could help the understanding of how different HAs effectively attach and bind with the hHAR and could be useful for future study of the new emerging of influenza viruses.

Keywords: Influenza virus, H1N1, Hemagglutinin, Human receptor, Molecular dynamics simulations