



新型コロナウイルスは どのようにして細胞に侵入するのか ～スパイク蛋白質の動態と感染メカニズムの解明～

研究・開発機関 : [理化学研究所 計算科学研究センター 粒子系生物物理研究チーム](#)
 利用施設 : スーパーコンピュータ「富岳」、Oakforest-PACS
 計算規模 : 約1000万粒子系、2048ノード利用
 利用ソフトウェア : GENESIS、CHARMM-GUI

Before

- 新型コロナウイルスは表面に生えたスパイク蛋白質を介してヒト細胞へ感染します。そのため、スパイク蛋白質の動態を知ることが感染メカニズムの解明や薬剤・ワクチン開発において重要です。
- その動態を知るためには分子シミュレーションが有効ですが、通常のシミュレーションではあまりにも計算コストが大きくなってしまいます。

After

- 当研究グループが開発した効率的なシミュレーション法を用いることで、スパイク蛋白質の様々な動態を計算機上で観察することができました。
- 観察された動態を解析することで、感染過程におけるスパイク蛋白質の重要な部分の振る舞いを明らかにするとともに、薬剤がスパイク蛋白質に結合して作用する可能性なども示されました。

背景と目的

新型コロナウイルスはその表面にスパイク蛋白質(以後スパイク)と呼ばれる逆三角錐状の突起を数多く有しています。

図1のように、スパイクはヒト細胞表面に結合可能な部位(結合部位)を3つ有しており、これら3つの結合部位は、ダウン型と呼ばれる構造を通常としています。これら結合部位のうちいずれかがアップ型と呼ばれる「持ち上がった」構造へ変形することでウイルスはヒト細胞表面へ結合・侵入します。

結合部位がダウン型からアップ型へ変形する動態を明らかにすることは、感染メカニズムの解明に必要不可欠です。さらに、結合部位構造に依存せず安定して作用するワクチンや薬剤の開発にとっても極めて重要です。

このような場合、分子シミュレーションによってコンピュータ上で動態を再現することが有効です。しかし、スパイクのような大きな構造変化を観測するにはシミュレーション中に大きなエネルギー障壁を乗り越える必要があります。そこで、当グループで開発された方法を用いてスパイク結合部位の動態を効率よくシミュレートし、解析を行いました。

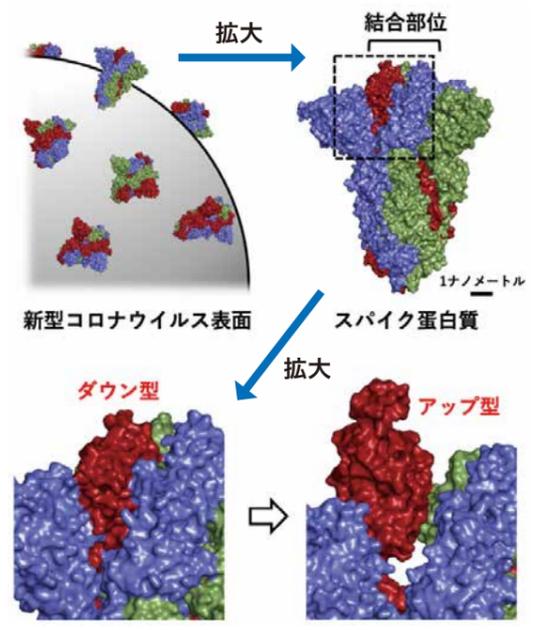


図1 スパイク蛋白質

利用成果

エネルギー障壁を超える分子シミュレーションに有効かつ効率的な方法として、温度が異なる複数のシミュレーション(レプリカ)を用意し、互いに温度を交換しながら並列にシミュレートしていく「温度レプリカ交換法」という手法を用います。(図2)。ただし、この方法をそのままスパイクのような巨大なターゲットに適用しようとすると非常に多くのレプリカが必要になり計算コストが大きくなってしまいます。そこで研究グループは動態を観測したい部分を限定し、必要なレプリカ数を抑えられるgREST (generalized Replica Exchange with Solute Tempering) 法というシミュレーション法を開発し、スパイクの分子シミュレーションに活用しました。

gREST法によるスパイク分子シミュレーションをスーパーコンピュータ「富岳」上で実行することで、スパイクの1つの結合部位がアップ型へ変化する瞬間や、アップ型が1つから2つへ増える瞬間を捉えることができました。

また、図3のように、赤色の結合部位がアップ型へ変化する途中において、その隣の青色の結合部位を修飾する糖鎖が下から「押し上げる」ことで、赤色の結合部位をアップ型へと変化しやすくする、非常に重要な役割を果たしていることが明確に示されました。

さらに、ダウン型からアップ型へ至るまでの様々な構造を詳細に解析すると、中間の構造において薬剤が結合可能な「ポケット」が出現し、さらにこのポケットにニコチニブと呼ばれる薬剤が結合できる可能性が示されました(図4)。興味深いことに、ニコチニブは新型コロナウイルスの感染性に影響を与えることが報告されているため、このポケットが薬剤ターゲットとなりうることを期待されます。

研究グループでは新型コロナウイルスに留まらず、様々な生命現象について理解を深めるため、分子シミュレーションによる研究や新たな手法開発に取り組んでいます。

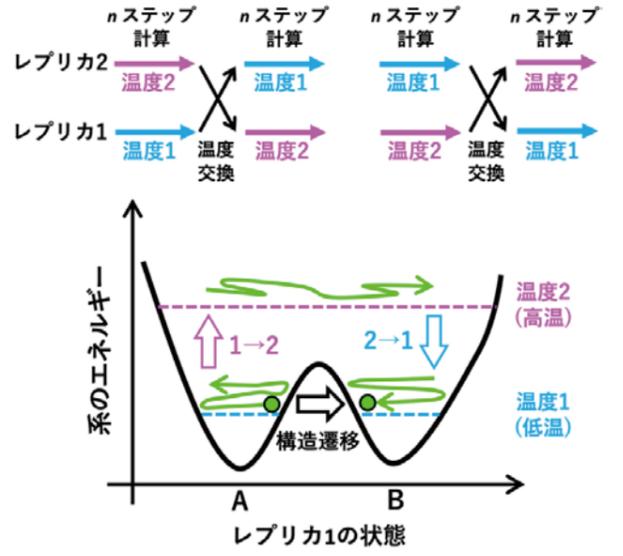


図2 温度レプリカ交換法

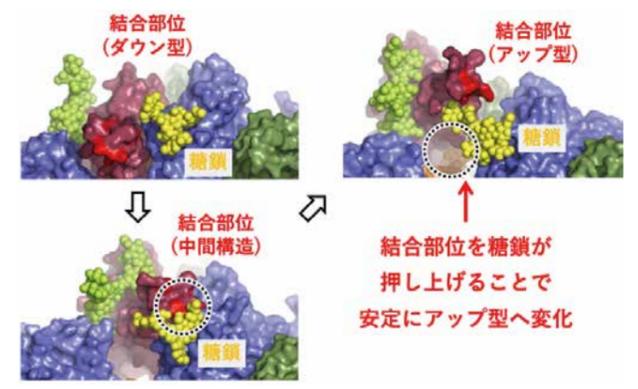


図3 ダウン型からアップ型へのスパイク構造変化

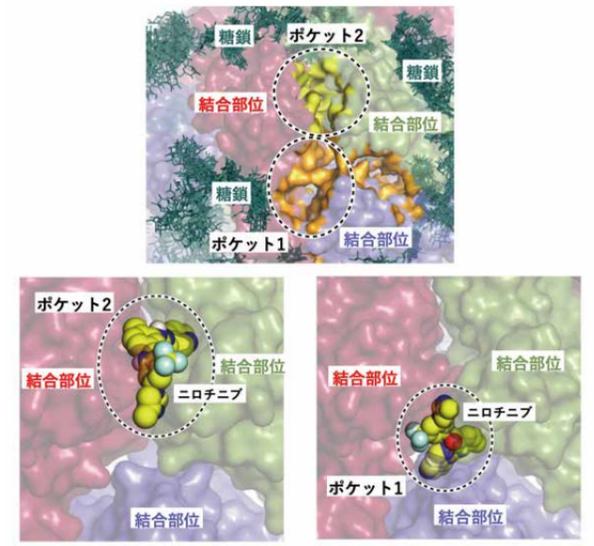


図4 スパイク中間構造に現れるポケット

出典 : [H. M. Dokainish et al., eLife 2022; 11, e75720. https://doi.org/10.7554/eLife.75720](#)