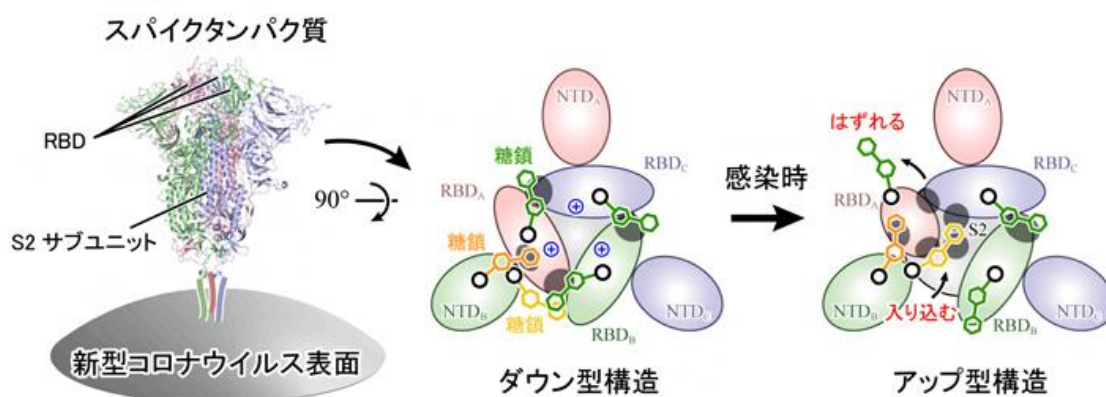


新型コロナウイルス感染の分子機構を解明 ― 医薬品の分子設計に貢献する「富岳」による新しい知見

理化学研究所(理研)計算科学研究センター粒子系生物物理研究チームの杉田有治をチームリーダーとする研究チームは、スーパーコンピュータ「富岳」と「Oakforest-PACS」を用いて新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の表面に存在する「スパイクタンパク質」のシミュレーションを行い、ウイルスがヒト細胞に侵入する際に起こるスパイクタンパク質の構造変化において、スパイクタンパク質表面を修飾している糖鎖が重要な役割を果たしていることを発見しました。

また、2020年12月にイギリスで発見された変異種には17カ所の変異があり、感染力が従来よりも高く、さらなる社会問題となっています。これまでに世界各国でスパイクタンパク質に対する分子動力学シミュレーションが行われ、「富岳」を用いた本研究のトラジェクトリーデータもウェブサイトで公開されています。シミュレーションで得られたタンパク質の詳細な構造情報は医薬品開発のためのヒントになります。「富岳」や「Oakforest-PACS」を利用することで高速な解析が可能であるため、突如現れる変異種などの問題に対しても、スーパーコンピュータを用いて迅速に対応することで、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 に対する感染予防や治療に向けた医薬品の分子設計に貢献すると期待できます。



新型コロナウイルス表面に存在するスパイクタンパク質の構造変化機構

新型コロナウイルスがヒト細胞に侵入する初期段階では、ウイルスの表面に存在するタンパク質(スパイクタンパク質)がヒト細胞表面のアンジオテンシン変換酵素 II

(ACE2 受容体)に結合して吸着し、ウイルスが侵入することで感染に至ります(図 1A)。スパイクタンパク質は 3 本のポリペプチド鎖から構成され、各ポリペプチド鎖は N 端ドメイン(NTD)、受容体結合ドメイン(RBD)、S2 ドメインから構成されます(図 1B 左)。生化学実験により、スパイクタンパク質表面の多くのアミノ酸が、糖鎖によって修飾されていることも分かってきました。スパイクタンパク質に限らず、多くのタンパク質の表面は翻訳後修飾によって糖鎖が付加されており、タンパク質がお互いを認識する際にその糖鎖が用いられていると考えられています。また、ウイルスの場合は、抗体による攻撃から逃れるためにスパイクタンパク質が糖鎖で覆われているともいわれています。

X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質は「ダウン型」および「アップ型」の構造をとることが分かってきました(図 1B)。アップ型構造では、RBD が S2 サブユニットから離れるように移動します(図 1B 赤色部分)。スパイクタンパク質が ACE2 受容体に結合していないときは、ダウン型とアップ型を行き来しており(平衡状態)、ACE2 受容体に結合するとアップ型がより安定になることも分かってきました。

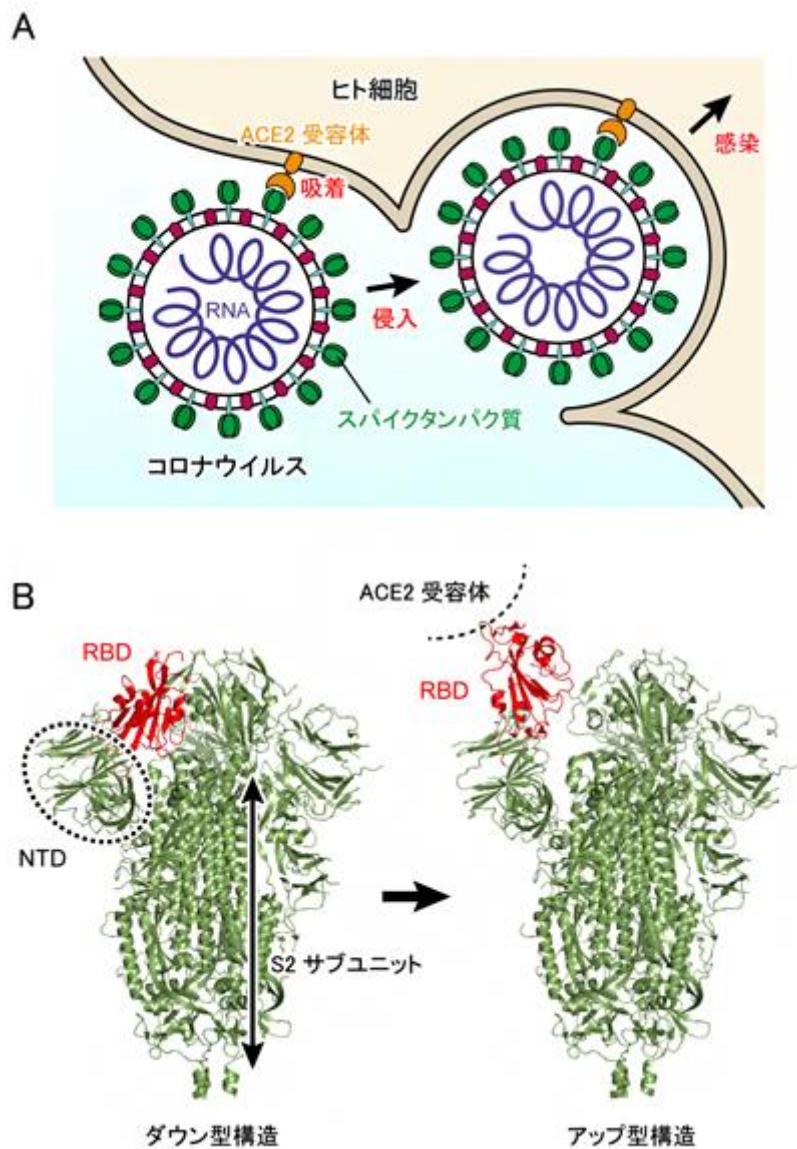


図 1 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の感染メカニズム

研究チームは、スパイクタンパク質の詳細な分子構造を調べるために、スーパーコンピュータ「富岳」と「Oakforest-PACS」を用いて、ダウン型構造とアップ型構造に対する分子動力学シミュレーションを行いました(図 2A)。分子動力学シミュレーションとは、コンピュータの中に仮想的に分子システムを構築し、原子 1 個 1 個に対してニュートンの運動方程式 $F=ma$ を解くことで、安定な分子構造を理論的に予測したり、分子の動きを可視化したりする方法です(図 2B)。分子システムが巨大な場合、演算量が膨大となるため、スーパーコンピュータを用いた高速な計算が必要となります。

研究チームは、2015年に分子動力学計算ソフトウェア GENESIS を独自に開発しました。GENESIS は「富岳」コデザイン開発のターゲットアプリの一つに選ばれ、ジョン・ジェウン専任技師および小林千草技師らが中心となって「富岳」に最適化し、「京」の100倍以上のアプリケーション実行性能を達成しました。今回は、GENESIS を用いて、スパイクタンパク質の1マイクロ秒(100万分の1秒)の分子動力学計算を行い、RBDの構造変化前後におけるアミノ酸-アミノ酸および糖鎖-アミノ酸間相互作用を網羅的に解析しました。

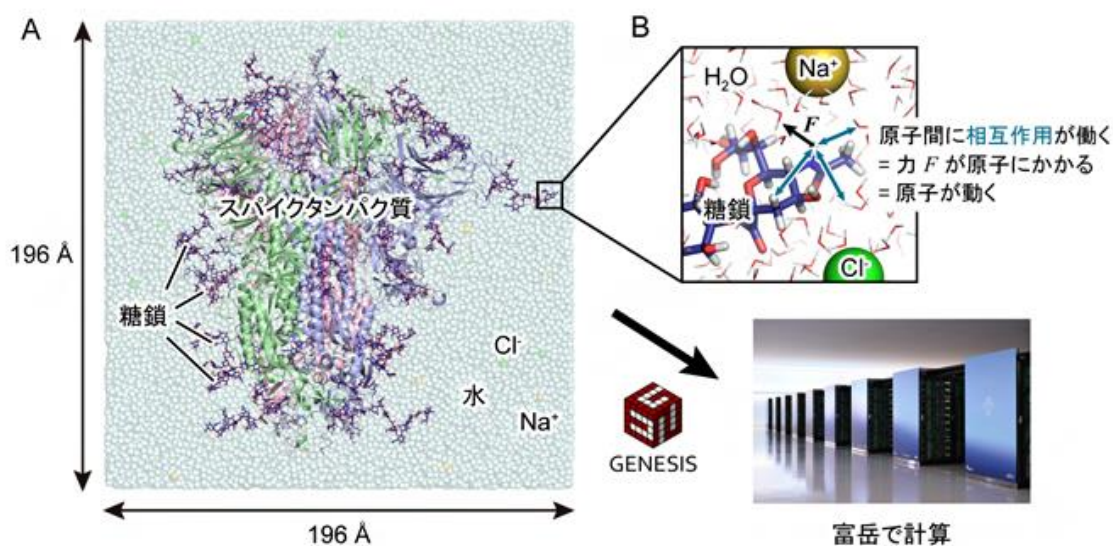


図 2 GENESIS と「富岳」を用いた SARS-CoV-2 スパイクタンパク質のシミュレーション

その結果、スパイクタンパク質の165番目と234番目、343番目の三つのアスパラギン N165、N234、N343 を修飾する各糖鎖が、RBDの構造安定化に重要な役割を果たしていることを発見しました。ダウン型では N343 と N165 の糖鎖が RBD を上から覆うようにそれぞれ RBD-RBD 間(図 3A 上)と RBD-NTD 間をつないでいます(図 3B 上)。アップ型に変化する際は、N343 の糖鎖がはずれ(図 3A 下)、次いで N234 の糖鎖がアップ型に変化した際に生じる RBD-S2 ドメイン間の空洞(図 3C)に入り込み、上部に移動した RBD を下から補強するように S2 ドメインや RBD と強い水素結合を形成することが分かりました(図 3B 下)。

さらに、ダウン型構造に対して静電ポテンシャルを解析したところ、三つの RBD の境界面は 378 番目のリシン(K378、図 3A 中央青色)や 407 番目のアルギニン(R407)などによって広い範囲にわたり、正に帯電していることが分かりました。

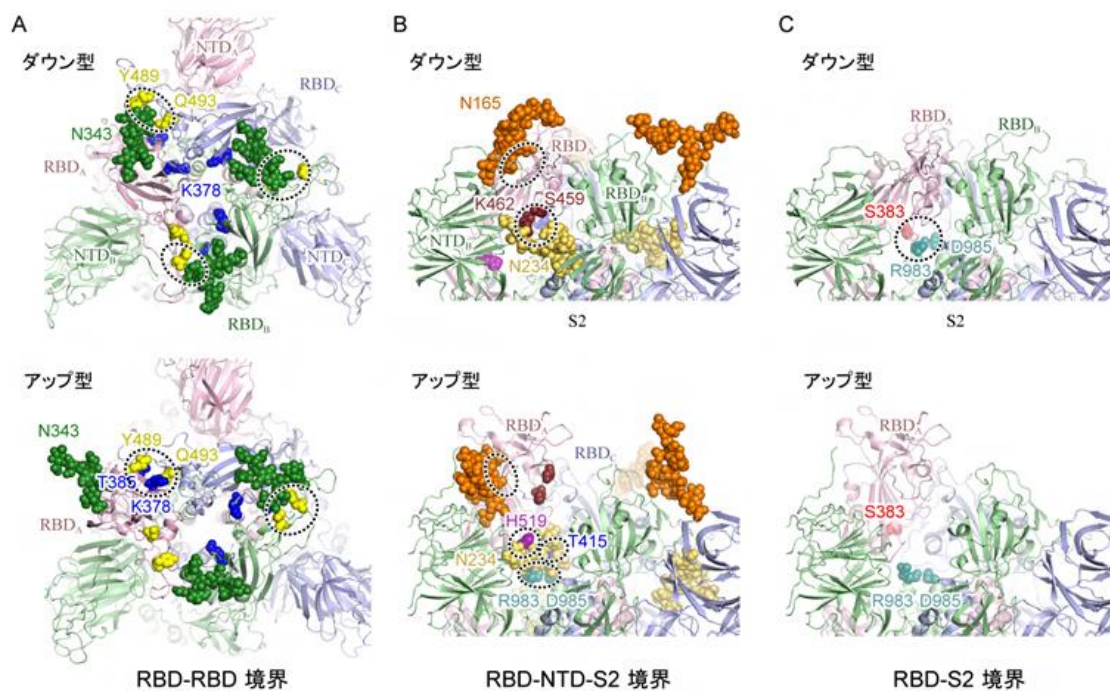


図3 スパイクタンパク質中のアミノ酸-アミノ酸およびアミノ酸-糖鎖相互作用

これらの結果から、アップ型への構造変化は、RBD間の静電的な反発が駆動力となって起こること、さらにダウン型構造を安定化する糖鎖がはずれ、RBDが移動した後に別の糖鎖が入り込むことが示唆されました(図4)。本研究により、研究チームは新型コロナウイルス感染における詳細な分子メカニズムを解明しただけでなく、糖鎖によるタンパク質の動的構造の安定化という新しい生物学的知見を得ることに成功しました。

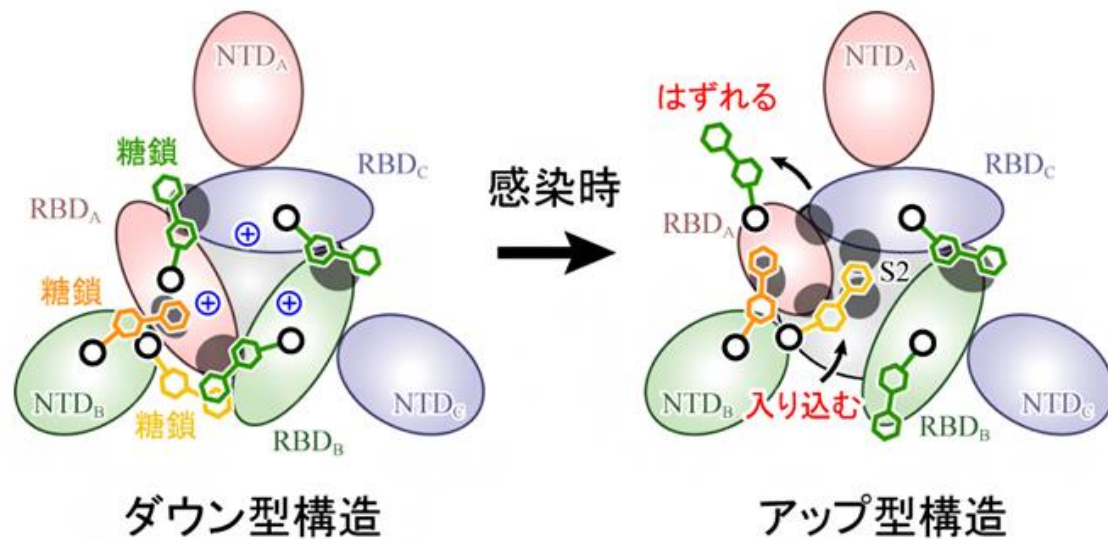


図 4 スパイクタンパク質の構造変化のメカニズム

スパイクタンパク質を上から見た図。ダウン型からアップ型への構造変化は、RBD 間の正電荷(中央青色+印)による静電的な反発が駆動力となって起こり、ダウン型構造を安定化する糖鎖(緑色)がはずれ、RBD が移動した後に別の糖鎖(黄色)が入り込み、アップ型を安定化する。

今回、研究チームの発見により、スパイクタンパク質の構造変化で補強役となる糖鎖に着目し、例えば「ダウン型の RBD-RBD 間の糖鎖を外さないようにする」、あるいは「アップ型になる際に入り込む糖鎖を妨害する」といった新たな戦略の創出が期待できます。

論文情報

タイトル Elucidation of interactions regulating conformational stability and dynamics of SARS-CoV-2 S-protein

雑誌 Biophysical Journal

DOI [10.1016/j.bpj.2021.01.012](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.01.012)

日本語原文

https://www.riken.jp/press/2021/20210218_2/index.html