

新型コロナウイルス表面の タンパク質動的構造予測

R-CCS記者勉強会
2020年5月15日

杉田 有治

理化学研究所 計算科学研究センター
理化学研究所 生命機能科学研究センター
理化学研究所 開拓研究本部

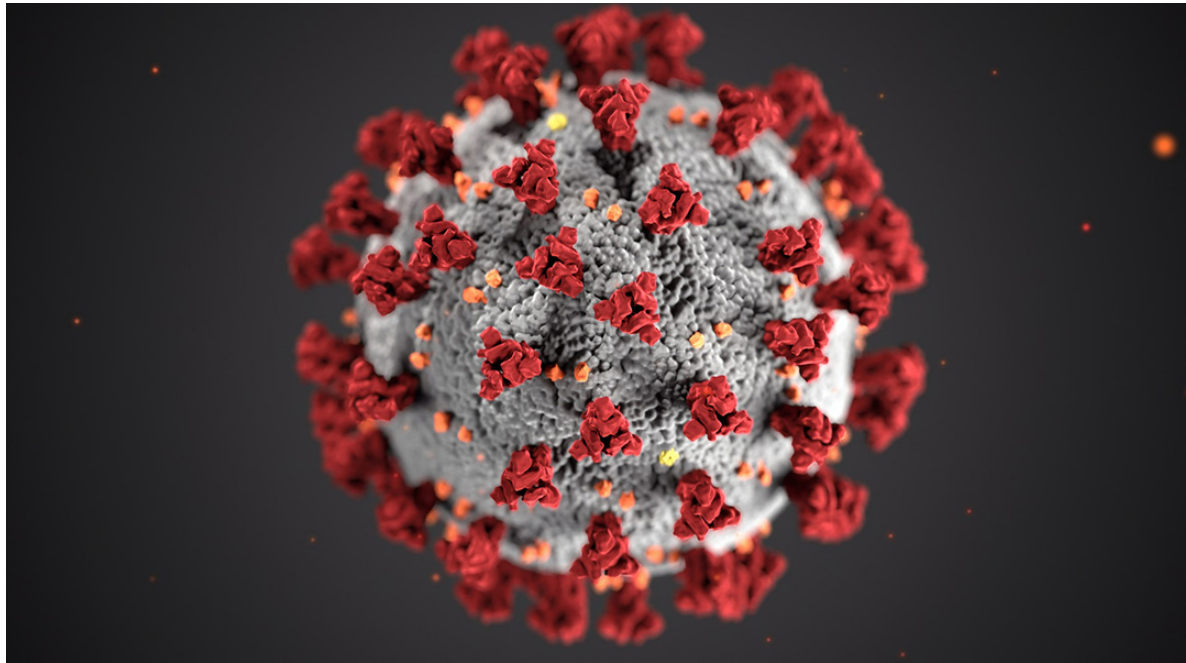
BDR

発表内容

1. 新型コロナウイルスのホスト細胞への侵入
2. 新型コロナウイルス表面のタンパク質の構造
3. 分子動力学とは何か？なぜ「富岳」が必要か？
4. 分子動力学ソフトウェア「GENESIS」
5. 「富岳」を用いた計算でわかってきたこと

新型コロナウイルスの 宿主細胞への侵入の分子機構

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の構造モデル



- 新型コロナウイルスの特徴 ⇒ 表面に多くの突起
- ウイルスの突起とヒト細胞の受容体の結合 ⇒ ヒト細胞への侵入

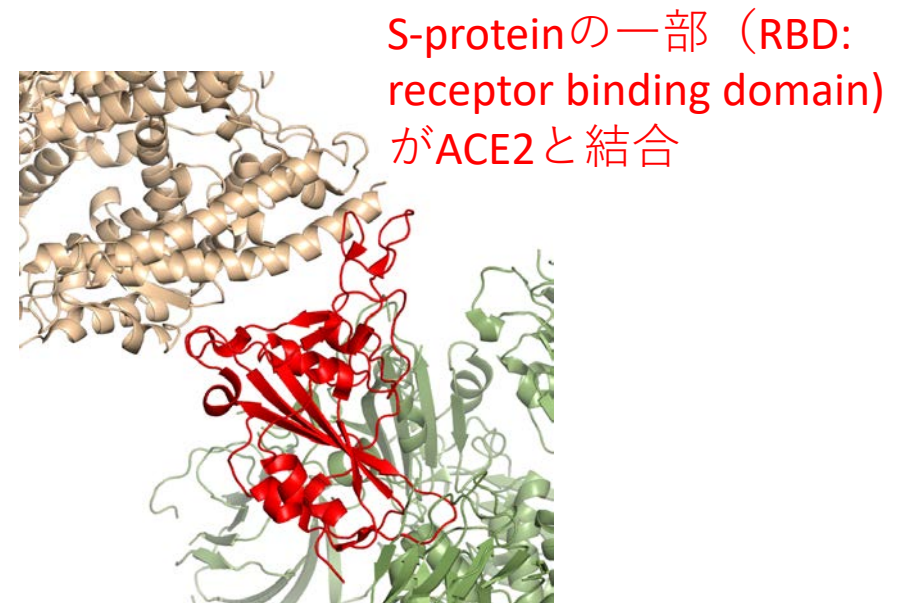
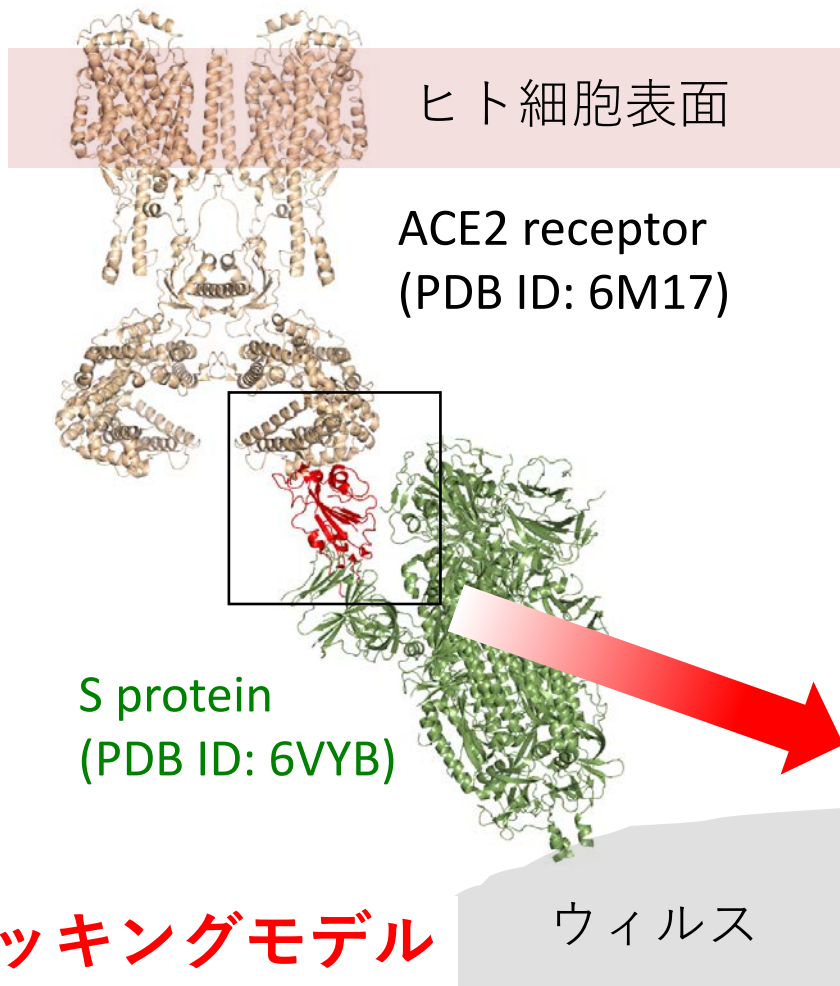
ウイルスの突起と ヒト細胞の受容体の結合

- ウイルスの突起

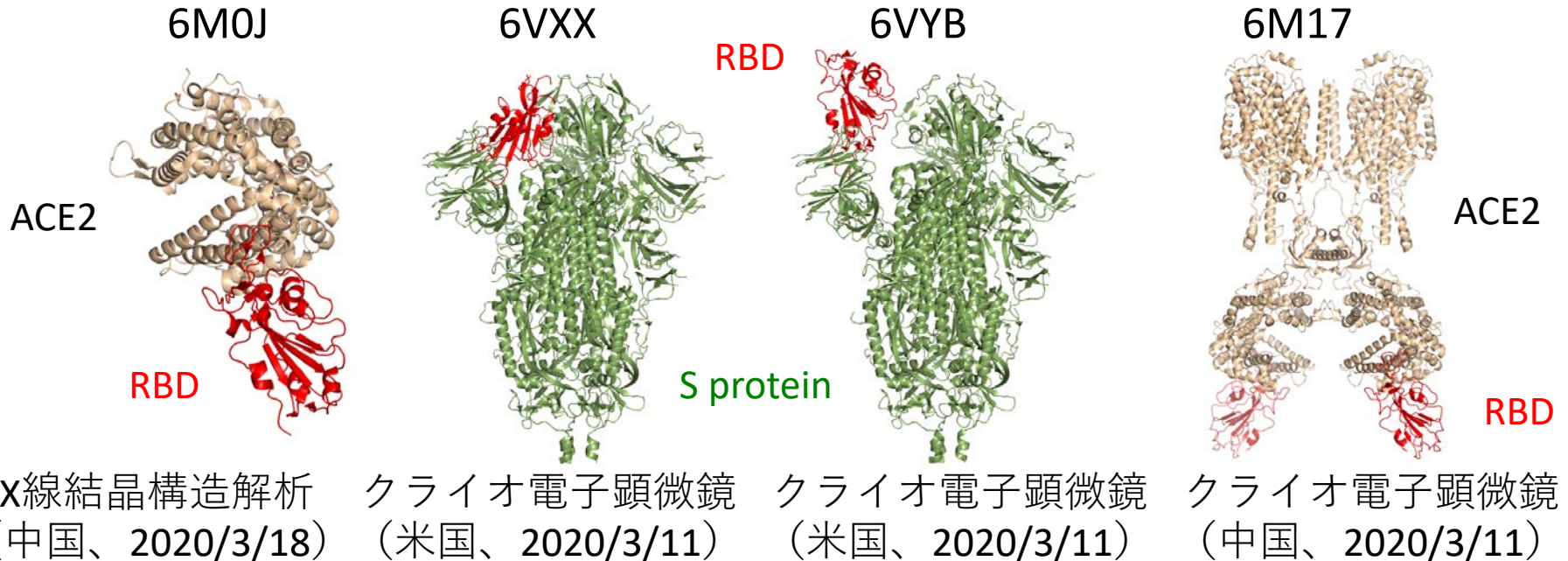
⇒ S protein

- ヒト細胞の受容体

⇒ ACE2 receptor

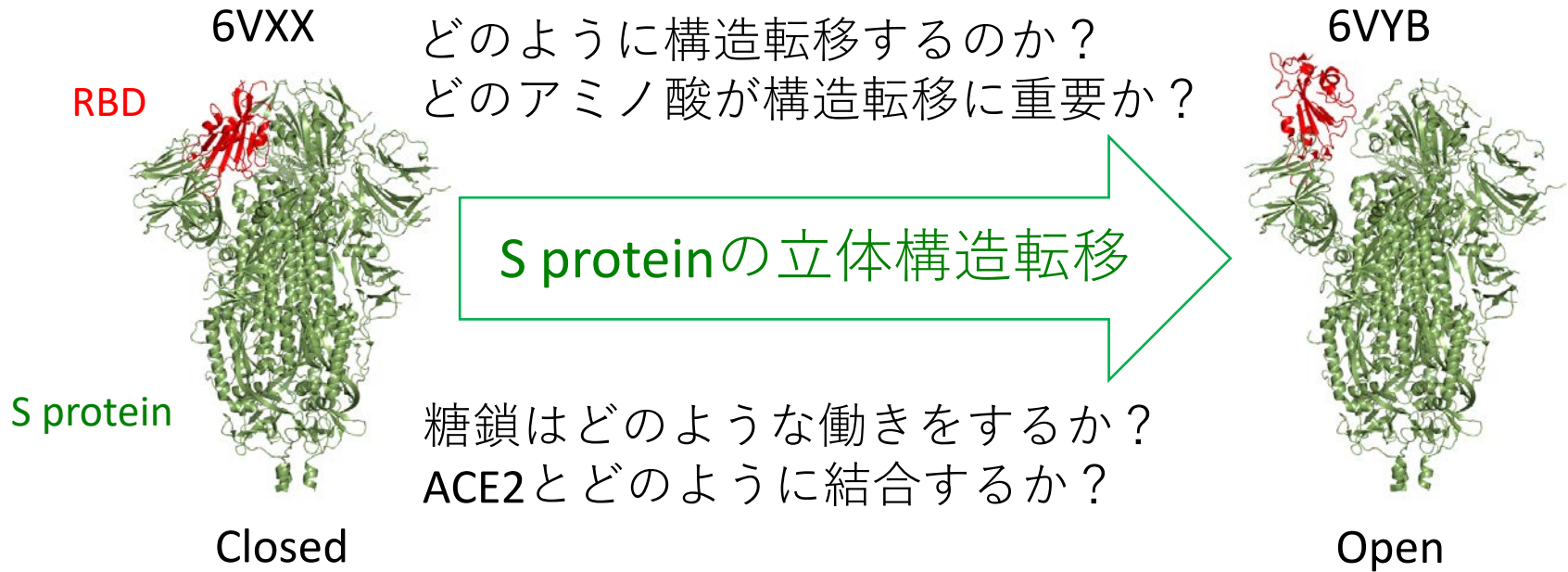


ウィルスの突起とヒト細胞の受容体の立体構造情報



- COVID-19の蔓延から構造決定に至るスピード
- S proteinとACE2が結合するためには、RBDの位置が変化する必要がある (6VXXと6VYBの比較)

我々の研究の目標



- ClosedからOpenへの立体構造転移を「富岳」を用いた分子動力学計算で予測する
- 立体構造転移を阻害する薬剤の開発に貢献する
⇒ 新型コロナウイルス感染を防ぐ

分子動力学とは何か？

- タンパク質など様々な分子の動きを予測できる
- 古典力学に基づきニュートンの運動方程式を解く

高校の物理

原子にかかる力 $F = ma$ 原子の加速度
原子の質量

分子動力学

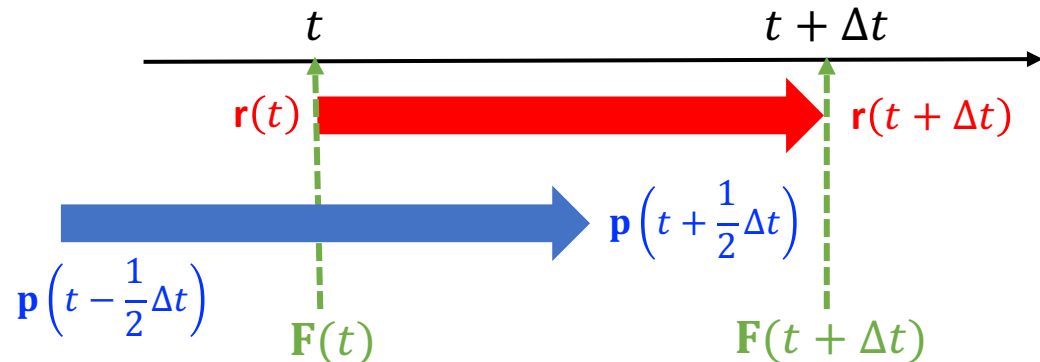
(計算機シミュレーション)

非常に短い時間刻み Δt (10^{-15} 秒 = 千兆分の1秒) で
連立方程式を繰り返し計算する

例：1 ミリ秒の分子運動 $\Rightarrow$ 1 兆回の繰り返し計算

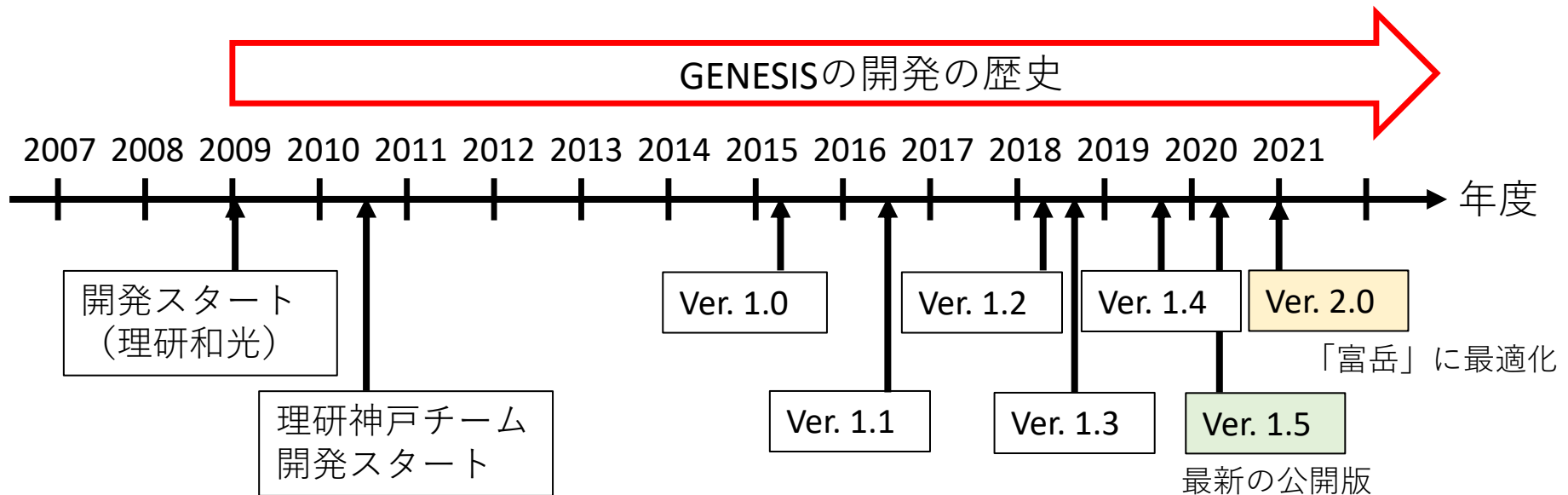
$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) \Delta t}{m_i}$$

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = \mathbf{p}_i\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \mathbf{F}_i(t) \Delta t$$



分子動力学ソフトウェア GENESIS

- 理研で開発している超並列分子動力学ソフトウェア
- 「京」、「富岳」など様々な計算機で利用可能
- フリーソフトウェアとして公開中
- 「富岳」のターゲットアプリとしてコデザイン



なぜ「富岳」が必要なのか？

・計算の最適化

コデザイン

システム

- (1) 基本設計
- (2) 詳細設計・試作
- (3) 製造（量産）
設置・調整

協調設計

アプリケーション

- (1) 立上準備
- (2) 調査研究・準備
研究
- (3) 本格実施

「京」から「富岳へ」



11.3 peta-flops

X 35

400 peta-flops



GENESIS (2014)



GENESIS (2020)

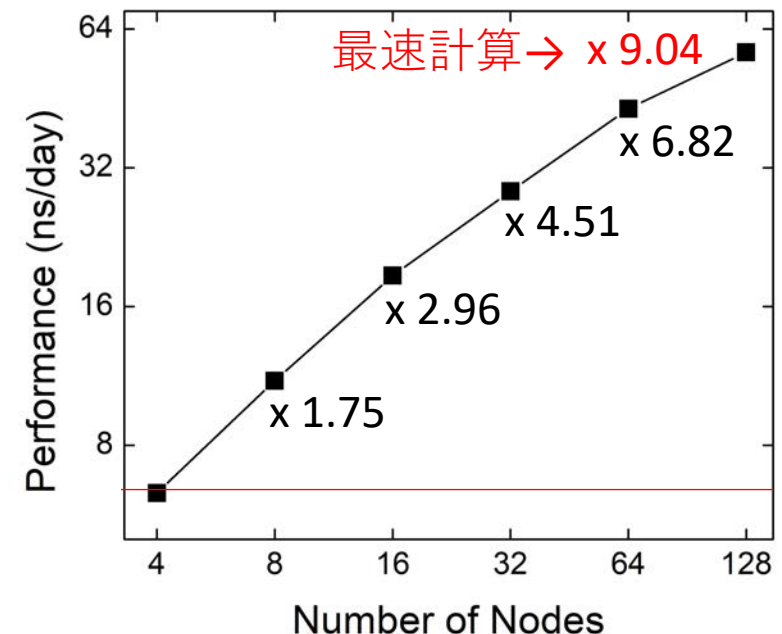
x 125 ($\delta t=2.5\text{fs}$)

「富岳」と「京」の全体を使った計算の比較

・計算の並列化

多くの計算機（CPU）を同時に使うことで高速化

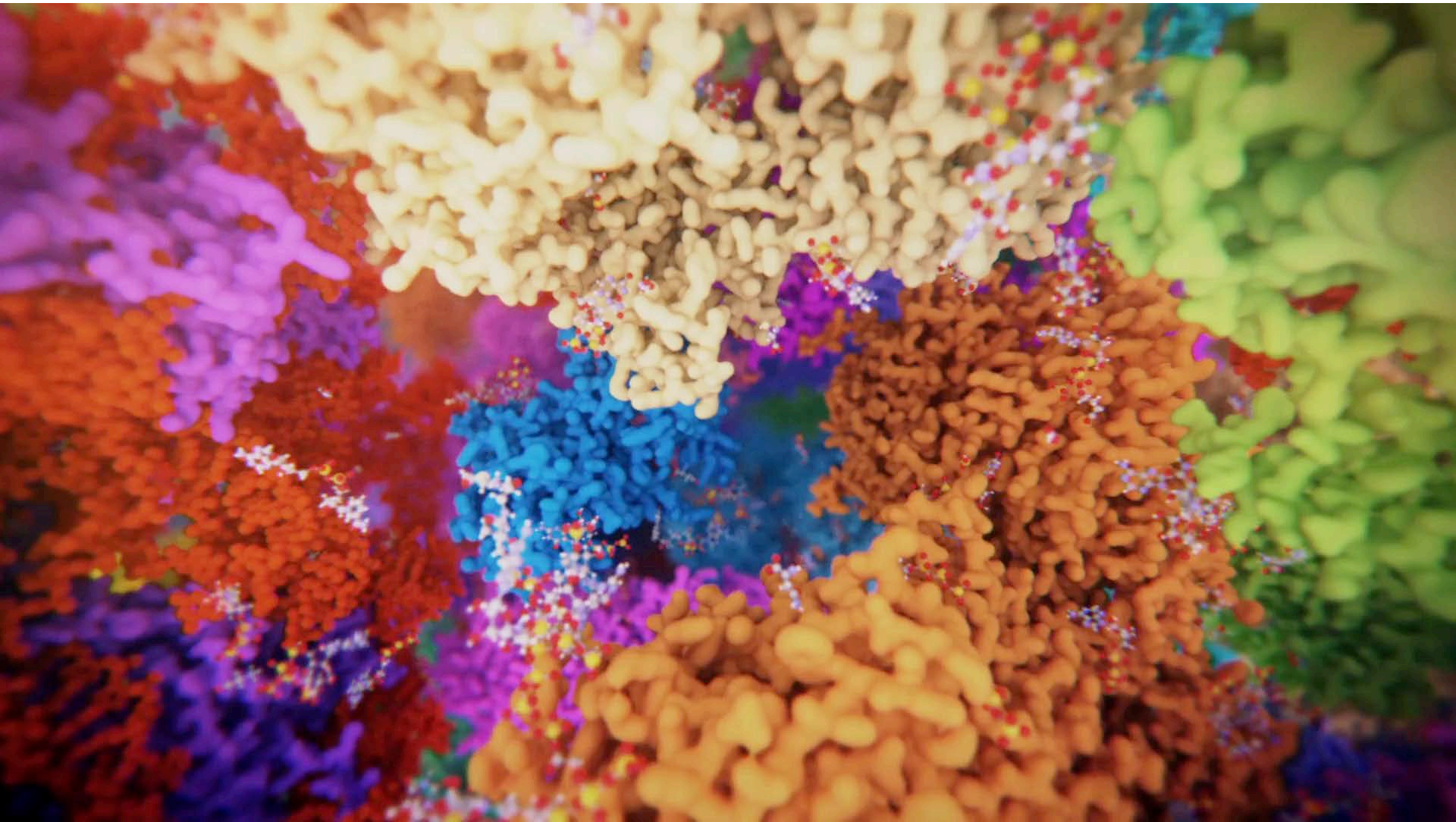
SARS-Cov-2 S-protein in Water





GENESISの特徴 (1)

超大規模シミュレーション

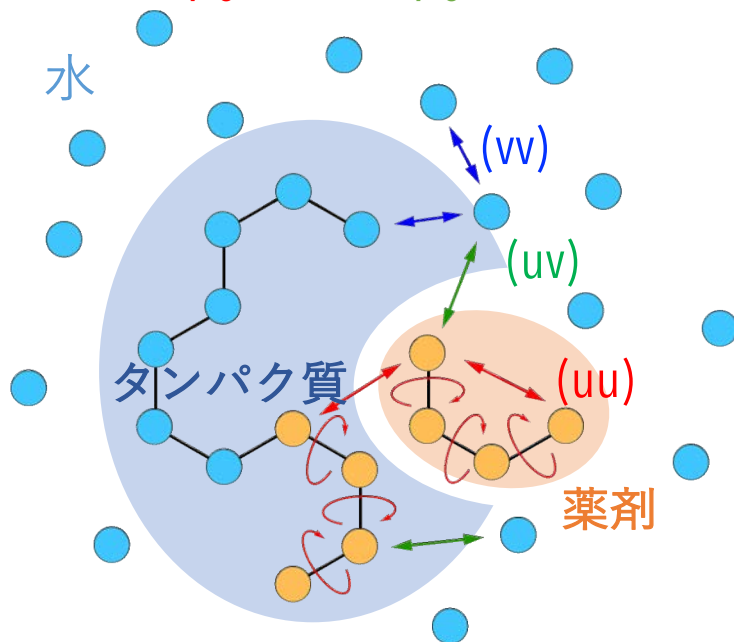


GENESISの特徴 (2)

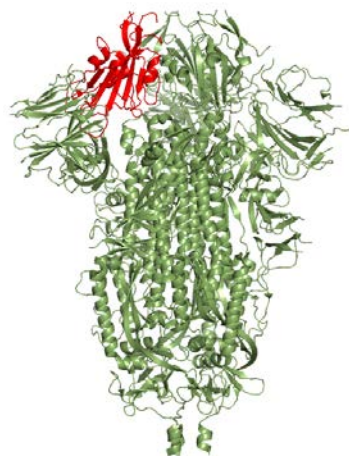
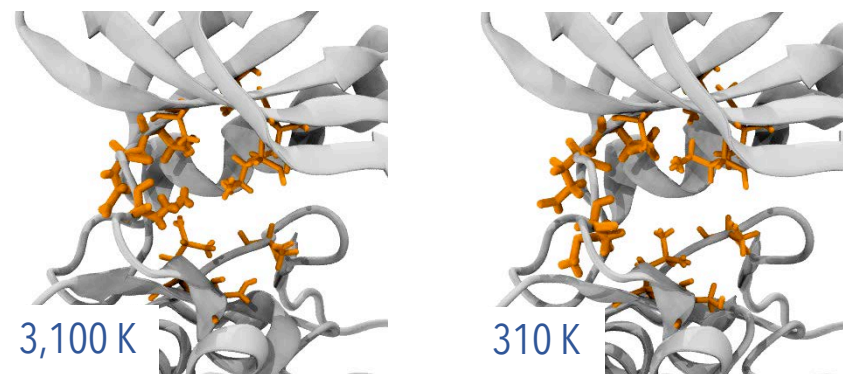
長時間運動を計算する方法

Generalized REST (gREST)

$$E_{\text{gREST}} = \frac{\beta_m}{\beta_0} E_{uu} + \left(\frac{\beta_m}{\beta_0} \right)^{l/n} E_{uv} + E_{vv}$$



Binding site flexibility



- gREST: 調べたい部分の分子運動を加速
- S proteinのRBD の分子運動を加速する
- **短い計算時間で効率よく構造転移を予測**

Replica-Exchange Solute tempering (REST/REST2):

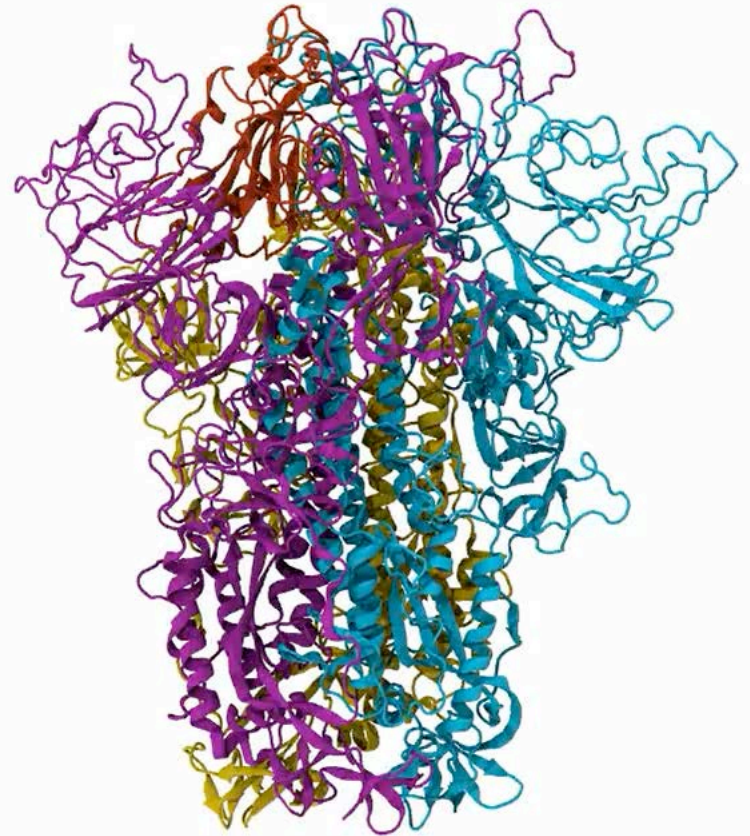
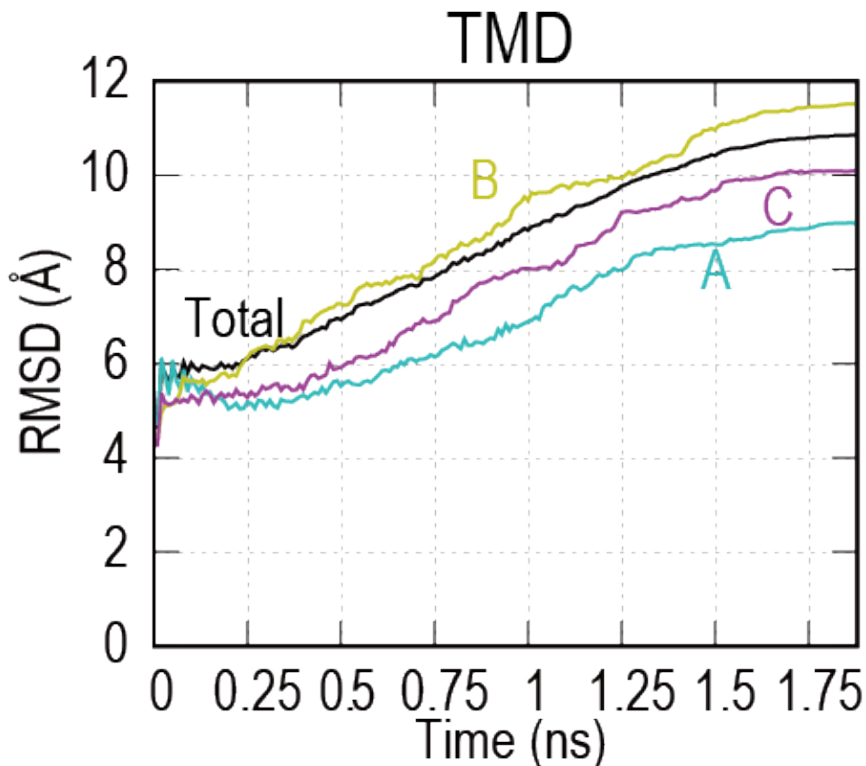
J. Comput. Chem. 32:1228-1234 (2011), J. Chem. Theory Comp 7:231-237 (2011), J. Phys. Chem. B 115:9431-9438 (2011).

S proteinの構造転移

通常のPCクラスタを用いたTMD（真空中）

- Closed (6VXX)からOpen(6VYB)
へ力を加えて引っ張る計算（TMD）

- ⇒ 全体的にじわじわと構造が変化
- ⇒ 熱揺らぎの影響は考慮されない



S proteinの構造転移

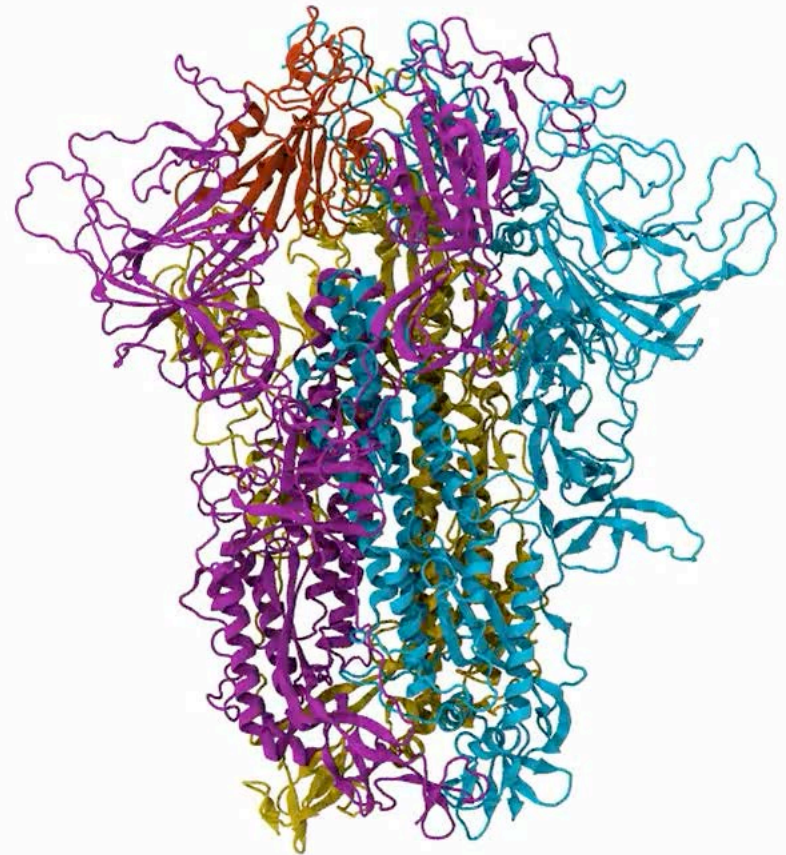
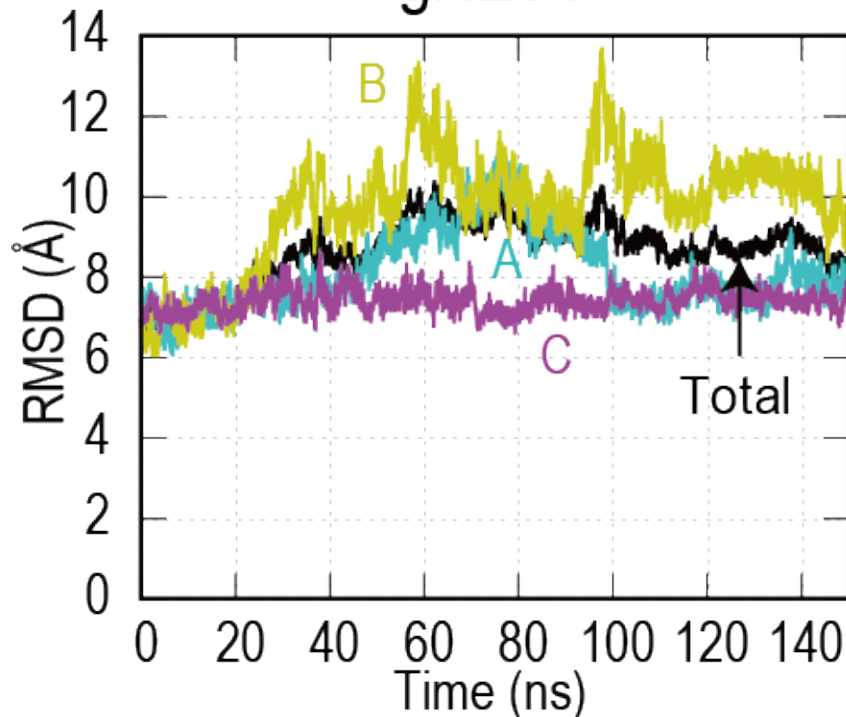
「富岳」を用いたgREST（水中）

- Closed (6VXX) のみの構造情報を用いてRBD部分の分子運動を加速

⇒ Bのみが大きく構造変化

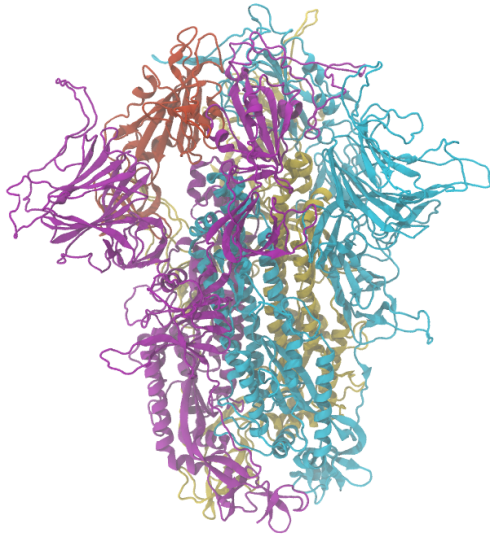
⇒ Open (6VYB) 構造を使わずに予測

gREST

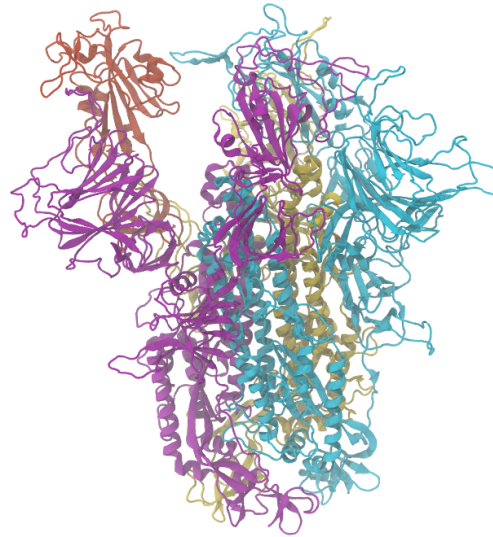


「富岳」を用いた計算から わかってきたこと

Closed (計算の初期構造)



Open (計算の途中構造)



Open (電子顕微鏡)



- ClosedからOpen構造への大きな構造転移を「富岳」を用いた（わずか3週間の）計算で予測できた
- 実験よりもさらに開いた構造が計算途中で見つかった
- 計算結果を解析するとともに、得られた構造を公開して薬剤開発に貢献する

謝辞

- 理化学研究所開拓研究本部

Hisham Dokainish 博士

森貴治 博士

- 理化学研究所生命機能科学研究センター

李秀栄博士

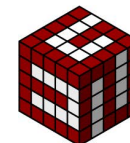
- 理化学研究所計算科学研究センター

Jaewoon Jung博士

小林千草博士

- 計算機リソース

「富岳」



GENESIS

Generalized-ensemble simulation system