



NAGOYA UNIVERSITY

課題番号 : hp130011

全原子シミュレーションによる ウイルスの分子科学の展開

名古屋大学大学院工学研究科

岡崎 進

ウイルスとは

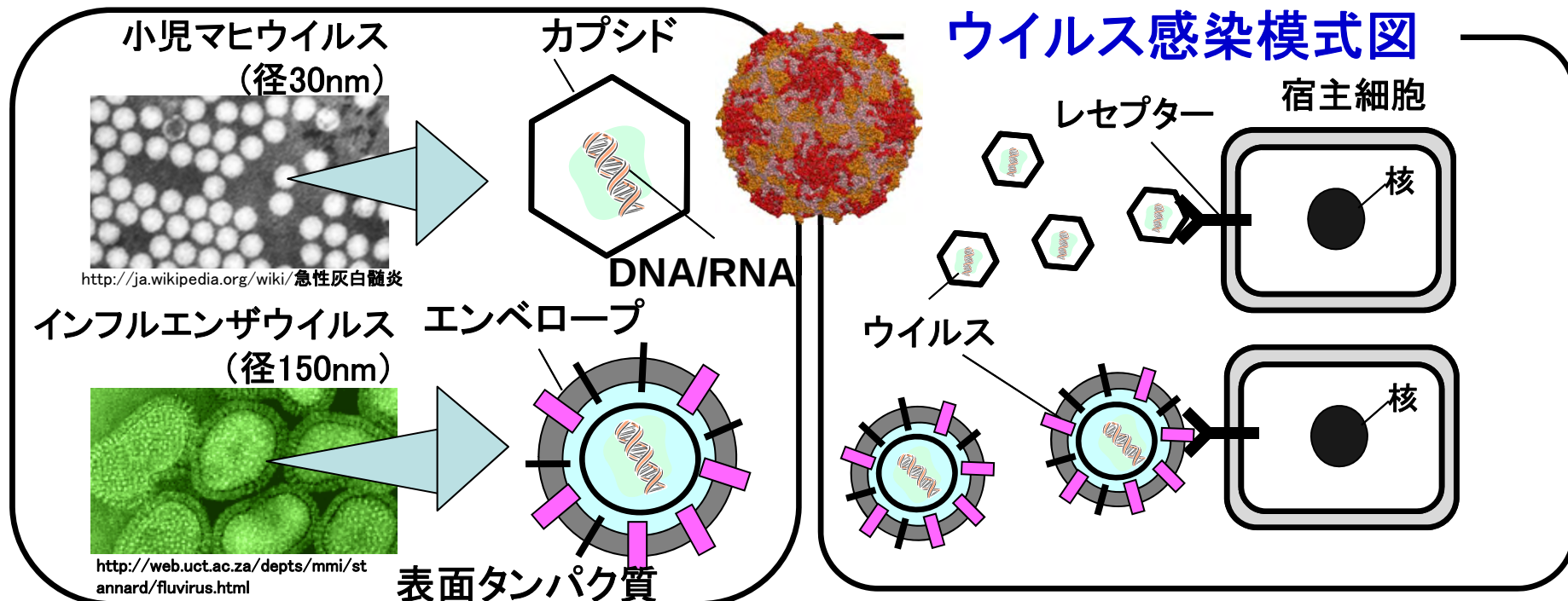
～物質と生物の境界～

■構造

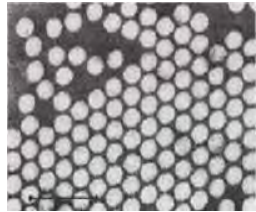
- ・遺伝子であるDNA(デオキシリボ核酸)やRNA(リボ核酸)が、タンパク質で出来た**殻(カプシド)**の中に収められている物質。
- ・宿主細胞の**細胞膜(エンベロップ)**で包まれたものもある。

■営み

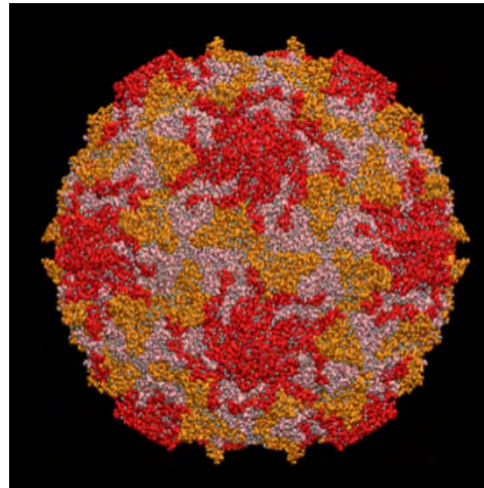
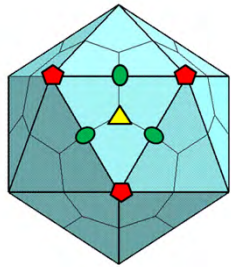
- ・宿主となる生物細胞を利用して自己複製を行う。
細胞膜表面にあるレセプターと結合(感染)⇒侵入⇒増殖⇒発芽



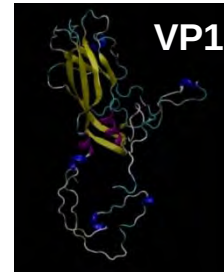
ウイルスカプシドとは



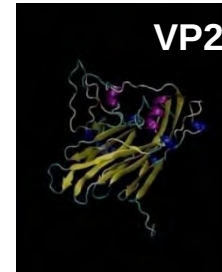
"Medical Virology",
edited by D. O. White and
F. Fenner, Academic Press



小児マヒウイルス
口蹄疫ウイルス



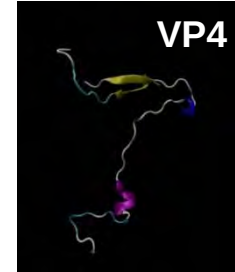
VP1



VP2



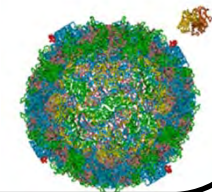
VP3



VP4

VP1～VP4まで各60個、
計240個のカプシドタンパク質で構成

水を含めて1000万原子系



- ・RNAを收容し、安定な構造
- ・レセプターと結合して感染
- ・増殖時に構成される
- ・抗体により認識される

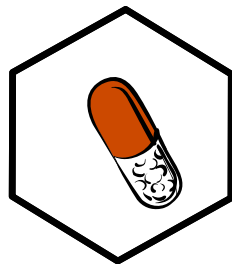
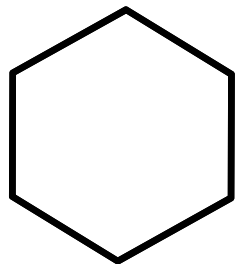
構造体、生物学的機能
脱殻、RNAを細胞に
会合、RNAの收容、発芽
免疫

Empty capsidとは

ゲノムを持たない空のカプシド

- ・自然界で生成される
- ・recombinant techniquesで人工的にも合成可
- ・レセプターに認識され、細胞中に侵入。脱殻、RNAを放出
- ・RNAを持たないので病因とはならない一方で、免疫ができる
- ・RNAを含む完全なcapsidと比較して不安定

完全なウイルス Empty capsid 薬剤の導入



安定な人工カプシドの分子設計

- ・理想的なワクチン
- ・高選択性DDSキャリアー

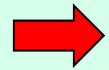
感染症の克服に寄与する基礎研究

名大 岡崎グループ

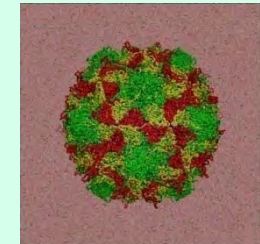
● ウィルスカプシドの構造安定性とダイナミクス

Modylas 分子動力学

- ・安定な構造の仕組み カプシドタンパク質の自発的な会合、RNAの收容、脱殻
- ・環境と構造安定性 温度、圧力、pH、乾燥、化学薬品、電解質濃度



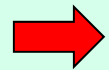
- ・理想的な人工ワクチンとしての応用 安定な人工カプシド
- ・DDSキャリアーとしての応用 empty capsid



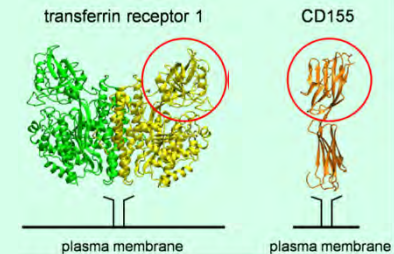
● 感染初期過程の分子機構

小児マヒウイルス

- ・レセプターとウイルスの特異な相互作用 力の大きさ、起源、Induced fit
- ・レセプターと結合後のカプシドの構造変化 脱殻、ポケットファクター



- ・カプシドに注目した新しい作用原理を持つ抗ウイルス剤
- ・結合を阻害する分子
- ・構造変化を阻害する分子

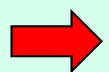


● インフルエンザタンパク質の分子認識機構

神戸大 北浦グループ

- ・感染にかかわる分子間相互作用 電子状態

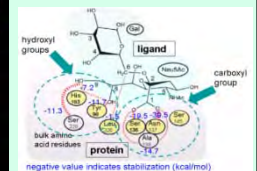
FMO/MP2 量子論的解析



- ・新しい作用機構を持つ実用的抗ウイルス剤
- ・既知阻害活性化合物を基に高活性化合物の分子設計

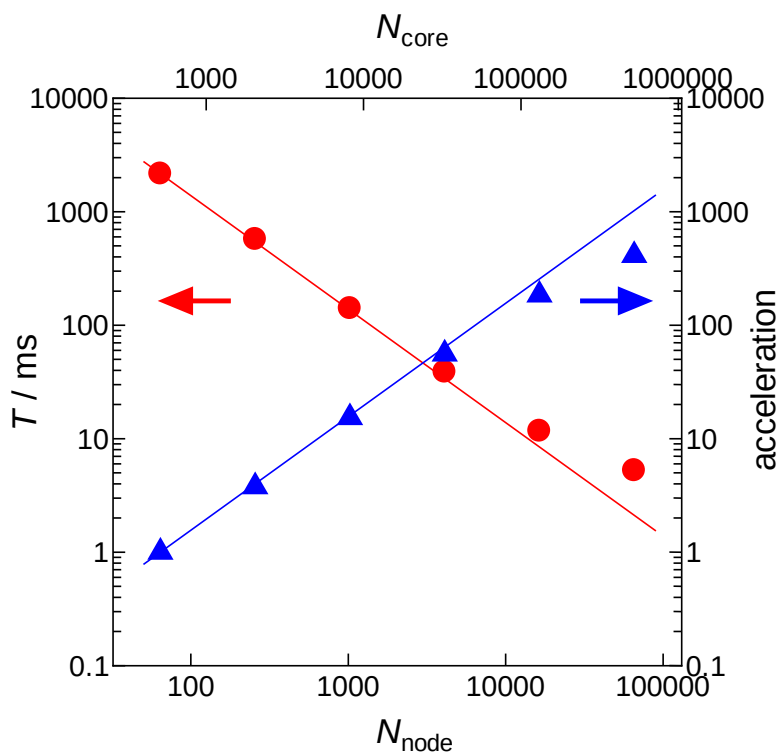
ヘマグルチニン

インフルエンザウイルス



MODYLAS

高並列汎用分子動力学シミュレーションソフト



ストロングスケーリングの測定

PYP 512個
水 3,005,952個
イオン 2,560個

計 9,999,872原子
(1,000万原子系)

長距離相互作用

FMMによる厳密計算

65,536ノード(524,288コア)並列

1,000万原子系に対して

5 ms/step

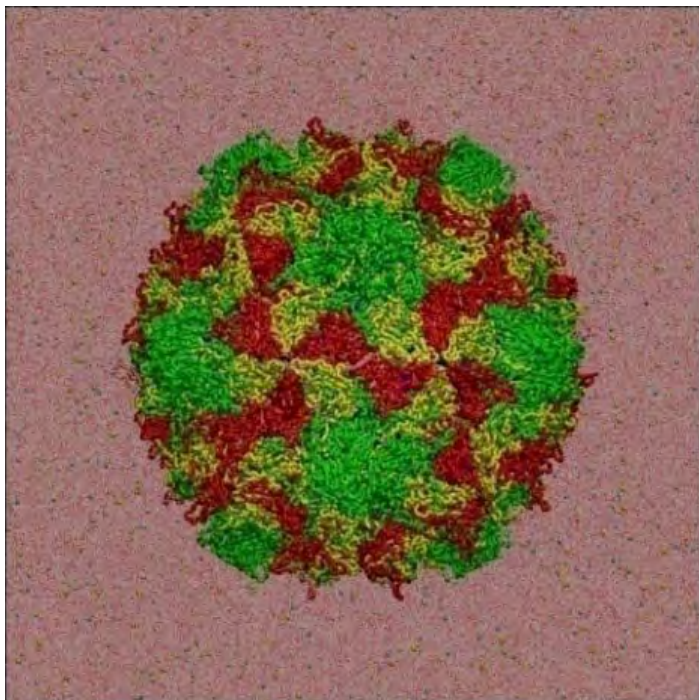
大規模系のMDで世界最速



35 ns/day

Andoh et al., *JCTC* 9, 3201(2013)

MD計算



NPTアンサンブル

P=1atm、T=310. 15 K
SHAKE/RATTLE/ROLL
CHARM22 with CMAP
LJ 12 Å cut off
クーロン FMM

Empty capsid

VP1, VP2, VP3, VP4	各60
スフィンゴシン	60
H ₂ O	1, 884, 218
Na ⁺	5, 310
K ⁺	136
Cl ⁻	5, 206
6, 480, 236原子	

PDB 1HXS

pH 7. 4

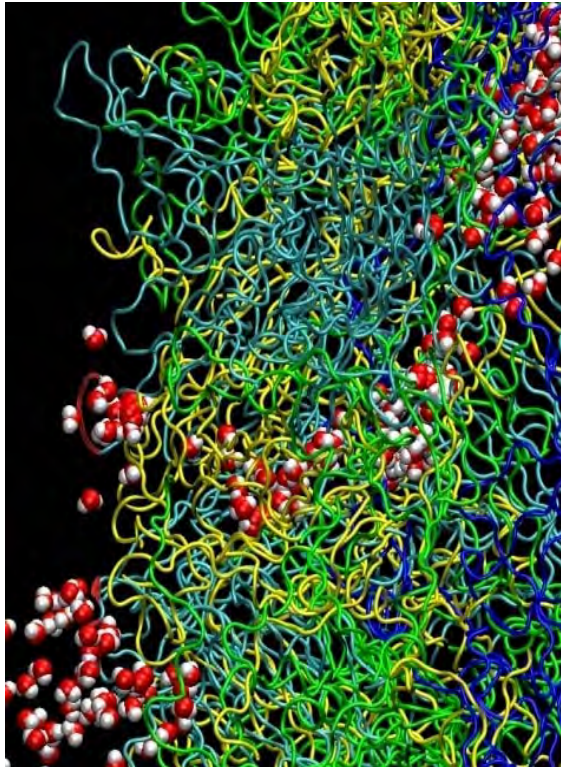
正電荷	4, 860
-----	--------

負電荷	5, 100
-----	--------

$\Delta t = 0. 5 \text{ fs} / 2 \text{ fs} / 4 \text{ fs}$

200 ns

水の移動、交換



カプシドを横切る水のストロボショット。3回回転対称軸

水と電解質の制御

水分子は自発的にカプシドを横切って移動し、カプシド内外で極めて速く交換される

平均して22 μ sで、カプシド内のすべての水(約20万個)が自発交換

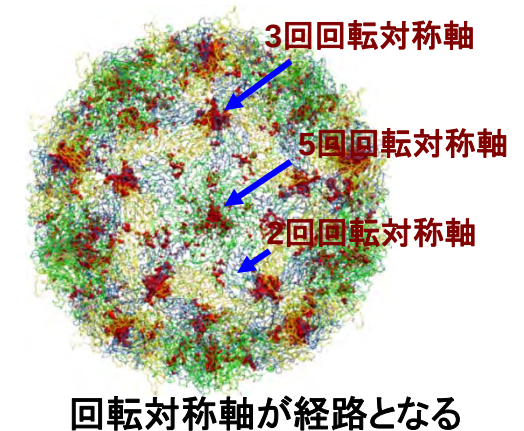
- ・圧力、変形応力を吸収
- ・両サイドから静水圧を形成

以下の実験事実をよく説明

- ・6,000気圧、5分間でも失活せず
- ・乾燥により不活化
- ・きっと圧力ショック、超音波にも安定だろう(推測)

一方で、電解質は透過させない

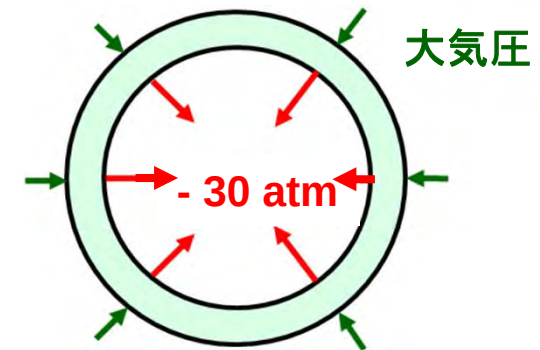
- ・浸透膜として機能
- ・殻内は生成時環境を維持
- ・真水や海水による浸透圧差は比較的小さい ~8気圧
- ・真水中、下水中でも長期間活性を維持。根絶が困難



負の圧力(1)

Empty capsid中の溶液は負の圧力を示す

	$P_{\text{density}} / \text{MPa}$	$P_{\text{virial}} / \text{MPa}$
inside	-2.8	-3.4
outside	0.6	0.2
total	-	0.1



様々な寄与からの結果としての負圧

- 界面張力 → 必ず正圧
- 電解質のエントロピー(浸透圧) → 必ず正圧
- カプシドとの相互作用 → 負圧になり得る

この負圧は

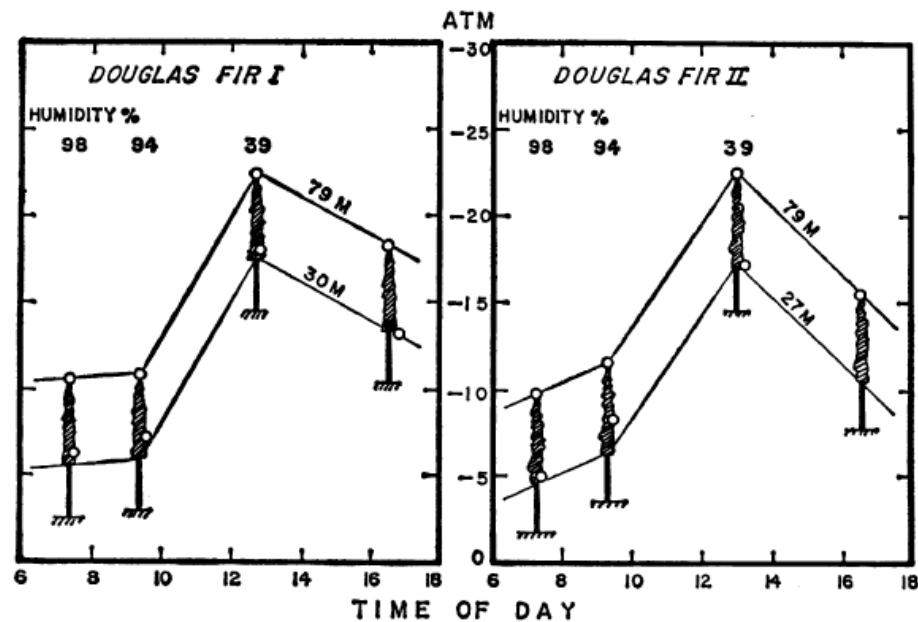
- カプシドの復元力と釣り合っている
- 熱力学的には不安定
- バルク中では存在できない
- 臨界サイズより小さな空間では存在し得る
- 気相と液相とが相分離するよりも安定

直径30 nm程度の球状の空間

- 系の不安定性の指標として用いることができる

負の圧力(2)

木質中の維管束



P. F. Scholander et al. Science 148, 339(1965)

極めて細い毛細管

親水性表面

気泡成長の臨界サイズよりも小さな空間



直径 50 ~ 400 nm

RNAによる安定化

7500個の核酸

約20%の体積占有率

→ カウンターイオンからの寄与だけで
約50atmの圧力(浸透圧)増加

van't Hoffの式で概算

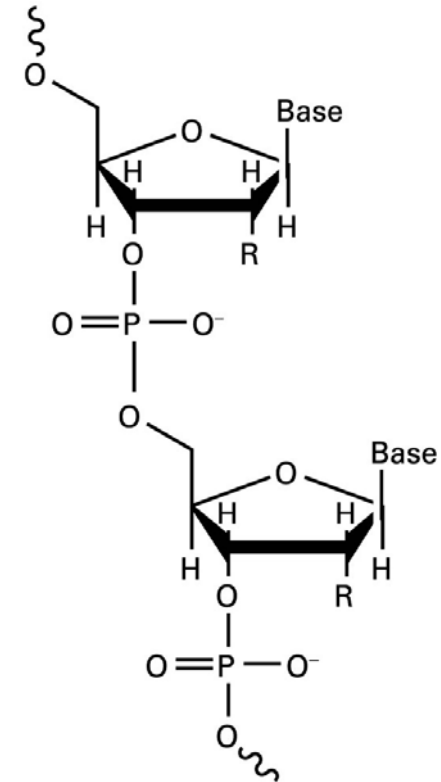
30 atmの負圧を打ち消して正圧に

→ 安定化

Empty capsid自身はあまり安定でないが、
RNAを収容すると安定となるような場を構成



ATPのエネルギーを必要としないRNAの収容、
カプシドタンパク質の自発的な会合、脱殻

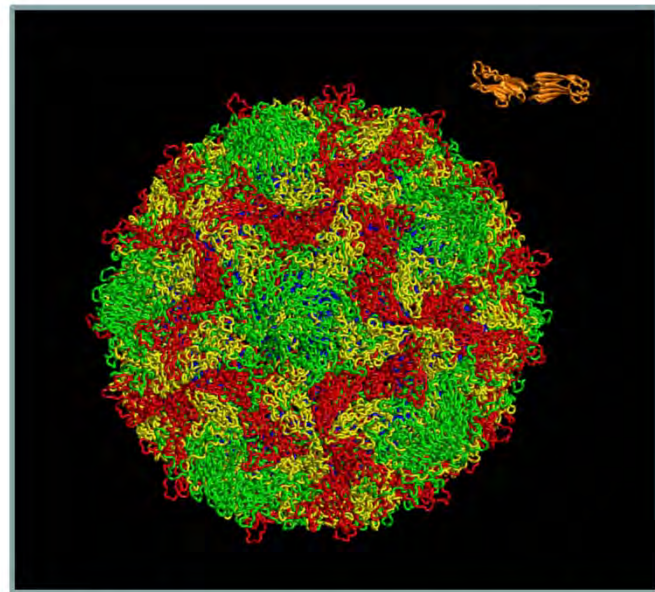


レセプターとの相互作用

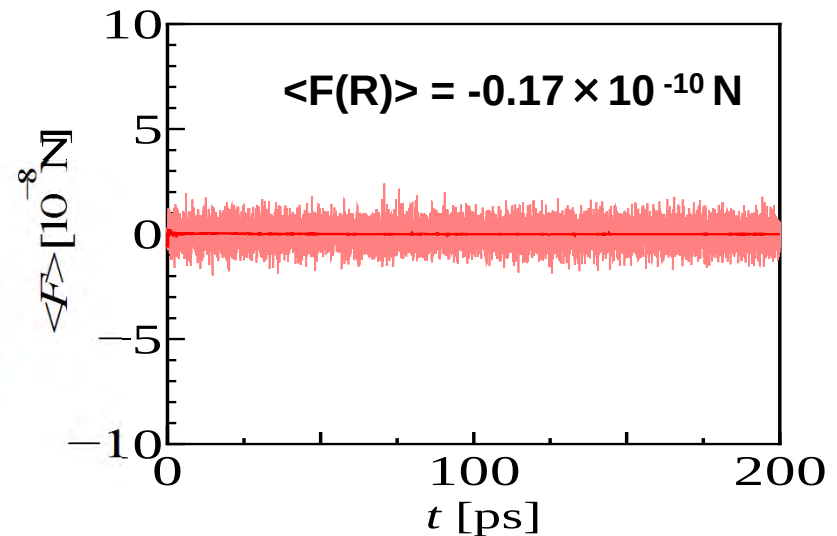
- ・ウイルスもレセプターも、いずれも負に荷電
- ・電解質が重要な役割。Debye長

● ウイルス-レセプター間の平均力、自由エネルギープロフィール

図の配置で、水中のメタン-メタン
相互作用の10倍程度の力



小児マヒウイルス+CD155レセプター
R=21.86 nm, P=1 atm, T=310.15 K



短距離でも小さな力

- ・特異な認識
- ・接触する距離での直接の相互作用
- ・induced fit 構造
- ・結合を阻害する分子

共同研究者

吉井範行(名大院工)

山田篤志(名大院工)

安藤嘉倫(名大院工)

藤本和士(立命館大薬)

小嶋秀和(名大院工)

水谷圭佑(名大院工)

野本明男(微生物化研)

中川敦史(阪大蛋白研)



動画作成

入佐正幸(九州工大情報)

福留拓也(九州工大情報)