

AI と分子シミュレーションによる新型コロナウイルスの感染初期過程の研究

Study on the early stage of Covid-19 infection by AI and molecular simulations

研究代表者：岡本 祐幸（名古屋大学）

研究副代表者：片桐 孝洋（名古屋大学）

共同研究者：大島 聡史、高橋 一郎（名古屋大学）、榮慶丈（高度情報科学技術  
研究機構）

本プロジェクトは、新型コロナウイルス感染の初期段階で起こる、ウイルス外殻部に存在するスパイク蛋白質の最も外側にある受容体結合ドメイン（RBD）と肺の細胞の細胞膜にあるアンギオテンシン変換酵素 2（ACE2）との結合に着目した研究である。感染は、RBD と ACE2 の結合によって始まるので、RBD と ACE2 がどのような構造で結合するかを原子分子の詳細を考慮して決定することは重要である。そして、オリジナル株と変異株（デルタ株やオミクロン株など）の RBD と ACE2 の結合様式の違いを調べ、それらの感染力の強弱の違いを分子論的に説明することを目指す。本プロジェクトは、計算科学（分子シミュレーション）と計算機科学（AI、並列化アルゴリズム、機械学習、データ駆動など）の専門家が共同研究を行うことによって、それぞれ単独ではかなわないような成果を挙げることを目指す。系が大規模なので、本プロジェクトはより大きな計算資源を使う本計算の諸々の準備計算という位置付けである。

本プロジェクトでは、ウイルスのオリジナル株と変異株の RBD と ACE2 の結合様式の違いを調べ、それらの感染力の強弱の違いを分子論的に説明することを目指す。まず、AI に基づく蛋白質の立体構造予測プログラム AlphaFold2 を用いて、オリジナル株とオミクロン株の RBD の立体構造比較を行った。図 1 にその結果を示す。この 2 つの株の RBD は 223 個のアミノ酸のうち、15 個のアミノ酸に変異があるが、2 つの立体構



図 1. AlphaFold2 によるオリジナル株（マゼンタ色）とオミクロン株（緑色）の RBD の立体構造比較。

造の根 2 乗平均距離 (RMSD) は  $0.82\text{\AA}$  であり、良い一致が得られていることが分かった。それは、両株の RBD の形がほとんど同じでも RBD と ACE2 の結合様式に大きな違いがあることが示唆される。

次に、本プロジェクトで実行する分子シミュレーションの準備をした。ここでは、レプリカ交換傘サンプル法 (REUS) [1] の 1 例として研究代表者らが開発した、小分子の蛋白質へのドッキングシミュレーション法 [2] を使用する。まずは、溶媒効果を近似した Generalized-Born 項に基づく REUS シミュレーションを実行した。図 2 (a) に考慮した系を示す。しかし、計算時間を更に省略するために、2 本ある ACE2 のうち 1 本だけと RBD だけを考慮し、細胞膜も省略した系で実際のテストシミュレーションを実行した。図 2 (b) にこの REUS シミュレーションのスナップショットを示す。

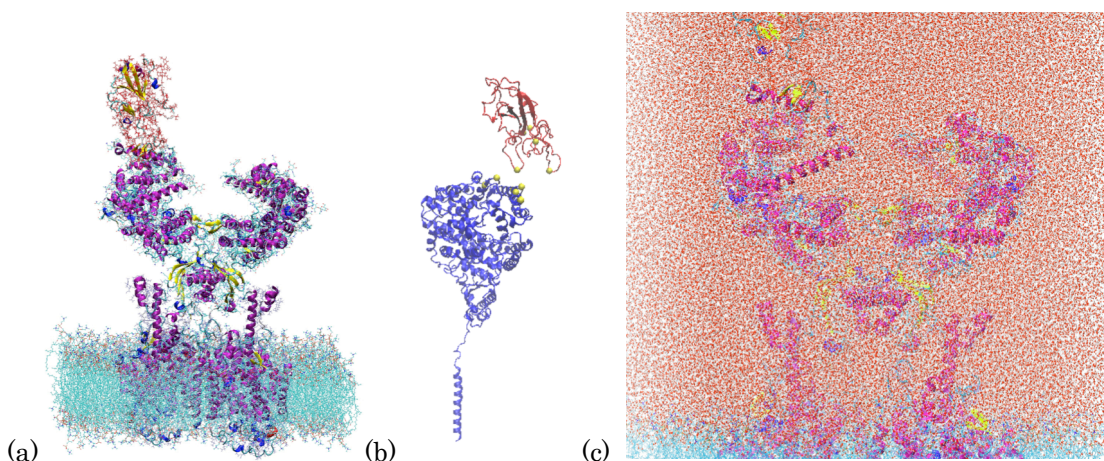


図 2 (a) RBD (オレンジ色) と ACE2 (紫色) と肺の細胞膜 (水色) の系。(b) 実際のテストシミュレーションからのスナップショット。RBD (オレンジ色) と ACE2 (青色) 1 個ずつの系であり、ACE2 の細胞膜を貫通している部分は構造を固定した。(c) 最終目標の大規模計算系。(a) に個々の水分子とイオンを追加したもの。

RBD が ACE2 に結合したり離れたりするトラジェクトリーが得られて、この REUS シミュレーションのやり方で良いことが分かったので、全部の分子を取り入れた系 (図 2 (a) に個々の水分子とイオン分子を入れたもの) を用意した (図 2 (c))。そして、非常に短いランではあるが、REUS シミュレーションがこの系でも問題なく実行できることを確認した。最終的な大規模計算の準備は完了したと言える。

#### 参考文献

1. Y. Sugita, A. Kitao, and Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* **113**, 6042 (2000).
2. H. Kokubo, T. Tanaka, and Y. Okamoto, *J. Comput. Chem.* **32**, 2810 (2011).