

【目的】 ウイルス学分野の未解明問題「膜融合蛋白の活性化機構」を、生化学的手法を用いて解析する。生化学的実験データから不安定な構造を推定し、より矛盾の少ない構造変化中間体モデルの構築を目指す。

【方法】 マウスのコロナウイルスである mouse hepatitis virus 2 (MHV-2) は非解裂の膜融合蛋白 Spike を持つが、レセプター結合の後に宿主のプロテアーゼが存在しなければ構造変化を起こさないため、中間体の解析に適している。Spike のプロテアーゼ解裂部位は、構造変化に伴って位置が変わることが知られているが、プロテアーゼが Spike 表面の微妙な違いを認識して切断する性質を逆に利用して、Spike の構造の推定を行った。レセプターとトリプシンによって Spike の二段階構造変化を誘導し、さらにプロテイナーゼ K で処理することにより、Spike 中のコア構造を切り出した。プロテアーゼ分解産物はウェスタンブロット法で検出した。

【結果】 コロナウイルスの Spike の構造変化中間体について、一般的なモデルである「ホモ三量体プレヘアピン」に代わり得る「非対称未集合三量体」モデルを提案する。対象的な構造をもつ Spike は、レセプター結合がきっかけとなって非対称で未集合の三量体を形成し、それに伴いホモ三量体の回転対称性が崩れ、その後、プロテアーゼによる解裂が引き金となって、内部のヘリックス構造が集合し、強固な三量体が形成されると考えられる。この Spike 内部で引き合う力がウイルス膜と細胞膜を融合させると考えられる。

コロナウイルス Spike の構造変化中間体

