

海洋天然物ライブラリーから得られた抗コロナウイルス活性化化合物の機構解明

Elucidation of molecular mechanism of anti-SARS-CoV2 molecule obtained from marine natural products library

R3活動報告/Activity report · 研究成果の概要/Summary of Research Results

我々の研究グループは、海洋生物から抽出された化合物のライブラリーから抗SARS-CoV2活性を有する分子のスクリーニングを行い、抗SARS-CoV2活性を有するタンパク質分子を取得しました。昨年、我々は、X線結晶構造解析と物理化学的解析により、このタンパク質のリガンド結合様式の詳細をあきらかにしました (Fig. 1, 2)。等温滴定型熱量測定により、このタンパク質はCa²⁺濃度依存的にフコースという糖に結合することがわかりました (Fig. 2)。また、種々の変異体の解析により、C末端のカルボキシ基を介した擬似的なドメインスワップ構造がフコースとの結合に重要であることがわかりました (Fig. 1)。今後は、このようなタンパク質の性質が抗コロナウイルス活性を示す機構の詳細を明らかにし、それを創薬研究に応用していきたいと考えています。

Our research group screened molecules possessing anti-SARS-CoV2 activity from a library of compounds extracted from marine organisms, and successfully obtained protein having activity. Last year, we revealed the details of the ligand binding mode of this protein by X-ray crystallography and physicochemical analysis. We found that the protein specifically binds with fucose. Biochemical analysis of various mutants revealed that the pseudo-domain swap structure mediated by a carboxy group at the C-terminus is important for binding to fucose. In the future, we intend to elucidate the details of the mechanism by which this molecular property exhibits anti-SARS-CoV2 activity and apply it to drug discovery research.

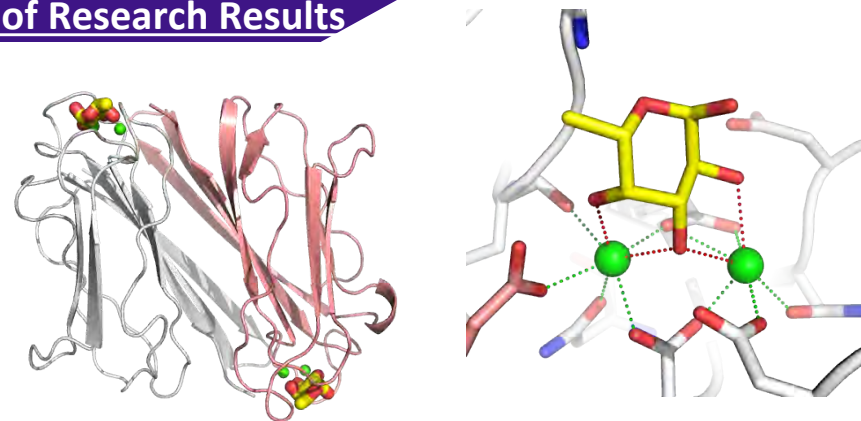


Fig. 1 Crystal structure of the anti-SARS-CoV2 protein with fucose. (left) Ribbon representation of dimer. green ball: Ca²⁺ ion, ball and stick model: fucose. (right) close-up view of the fucose binding site. yellow-sticks: fucose, green ball: Ca²⁺ ions.

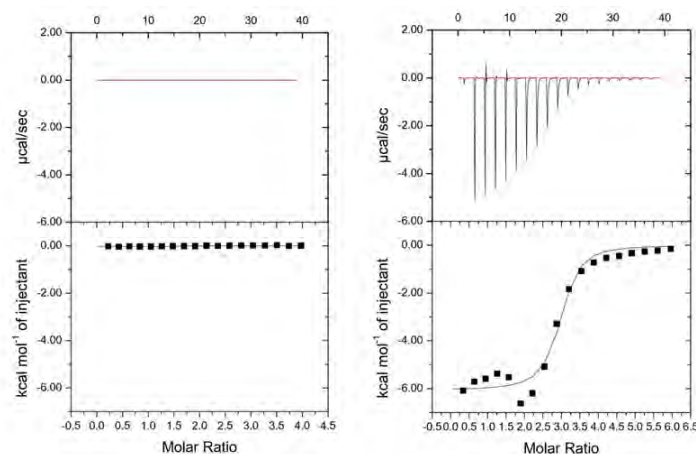


Fig. 2 Isothermal titration calorimetry analysis. Thermogram of titration of fucose on the protein in the absence (left) and presence (right) of Ca²⁺ ion.