

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

R4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。X線結晶構造解析と物理化学的解析により、このタンパク質が Ca^{2+} 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。一方で、このタンパク質が1分子で2つのフコースと結合する性質から、赤血球を凝集させる性質があることがわかり、創薬に利用するには赤血球凝集活性を低減させる必要ができました。そこで昨年度は、これらの立体構造情報に基づき、一方の糖結合部位を失活させた変異体タンパク質を作成し、その分子特性を評価しました。X線結晶構造解析と表面プラズモン共鳴の結果より、作製したドメイン連結タンパク質は予想通りの構造を有しており、さらに糖結合活性も保持していることがわかりました。今後、この変異体タンパク質を用いた創薬研究を推進していきたいと考えています。

Our research group screened for molecules with anti-SARS-CoV2 activity from a library of compounds extracted from marine organisms and obtained a protein with anti-SARS-CoV2 activity. X-ray crystallography and biophysical analysis showed that the protein binds to fucose in a Ca^{2+} concentration-dependent manner. Furthermore, mutant analysis revealed that the pseudo-domain swap structure mediated by the C-terminal carboxy group is important for binding to fucose. On the other hand, the binding of this protein to two fucose has been shown to induce hemagglutination. In order to use this protein for drug discovery, it is necessary to reduce the hemagglutination activity. Last year, based on the structural information, we prepared a mutant protein in which one of the sugar-binding sites was inactivated. The results of X-ray crystallography and surface plasmon resonance showed that the mutant protein had the expected structure and also retained its sugar-binding activity. We intend to promote drug discovery research using this mutant protein in the future.



Fig. 1 Crystal structure of the designed protein. As expected, the two domains were connected by a linker to form a pseudo-dimeric structure. In addition, one sugar-binding pocket was inactivated by steric hindrance of the linker.

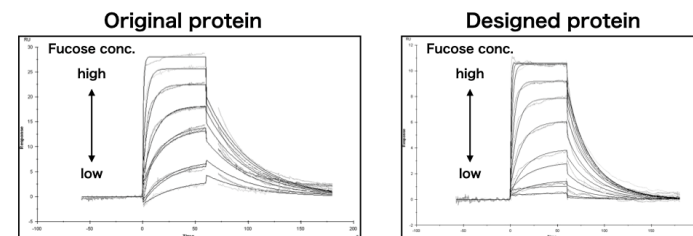


Fig. 2 Evaluation of Fucose Binding Activity by Surface Plasmon Resonance

Left: Original protein, Right: Designed protein
It can be seen that the designed protein binds to fucose as well as the original protein.