

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

R5活動報告/Activity report · 研究成果の概要/Summary of Research Results

私たちの研究グループは、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。このタンパク質はフコースという糖に結合する性質があります。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、創薬利用するにはこの性質を低減させる必要がでてきました。そこで、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。種々の物理化学的解析により、作製した変異体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。さらに、このタンパク質の赤血球凝集活性を評価したところ、意図した通り、赤血球凝集を凝集させないことがわかりました (Fig. 2)。ところが、抗ウイルス活性を評価したところ、抗ウイルス活性はありませんでした。以上の結果から、このタンパク質分子は複数のフコースに対して結合できることにより抗ウイルス活性を発現していることがわかりました。

Our research group screened a library of compounds extracted from marine organisms for molecules with anti-SARS-CoV2 activity, and obtained a protein molecule with anti-SARS-CoV2 activity. This protein has the property of binding to fucose. On the other hand, it was found that this protein binds to two fucoses in one molecule, which causes hemmagglutination, and it was necessary to reduce this property for drug discovery. Therefore, we prepared a mutant protein in which one of the sugar-binding sites was inactivated, and evaluated its molecular characteristics. Various physicochemical analyses showed that the mutant protein had the expected structure and retained its sugar-binding activity. Furthermore, the mutant was found not to have hemmagglutination activity, as desired (Fig. 2). However, anti-viral activity of this molecule disappeared. These results indicate that this protein molecule expresses antiviral activity by binding to multiple fucoses.



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.

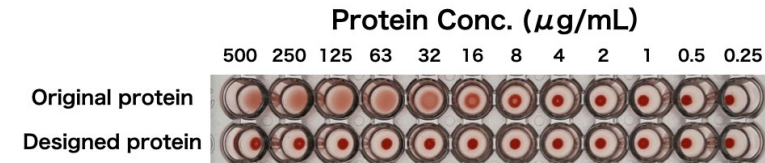


Fig. 2 Crystal structure of the designed protein. As expected, the two domains were connected by a linker to form a pseudo-dimeric structure. In addition, one sugar-binding pocket was inactivated by steric hindrance of the linker.