

## 新型コロナウイルスメインプロテアーゼの分子動力学シミュレーションデータを公開

理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター計算分子設計研究チームの小松輝久研究員、小山洋平研究員、沖本憲明上級研究員、森本元太郎技師、大野洋介上級技師、泰地真弘人チームリーダーの研究チームは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因ウイルスである「SARS-CoV-2」のメインプロテアーゼの 10 マイクロ秒間（1 マイクロ秒は 100 万分の 1 秒）にわたる構造動態を、分子動力学（MD）シミュレーション専用計算機「MDGRAPE-4A」を用いてシミュレートしました。そして、その生データを世界の創薬研究者に自由に利用してもらうため、リポジトリ Mendeley Data にて 3 月 17 日に公開しました。

動画 <https://youtu.be/JDPMp2gJyIA>

本データは、ウイルス増殖に必須であるプロテアーゼ活性を効率よく阻害する阻害薬の開発、候補分子のスクリーニングなどに役立つと期待できます。

コロナウイルスは一本鎖 RNA をゲノムとして持ち、宿主細胞に感染すると RNA ゲノムから長いタンパク質（ポリタンパク質）が翻訳されます。このポリタンパク質が切断されることで、それぞれの断片がウイルスの増殖に必要な構造タンパク質や酵素として働きます。この酵素のうち、ポリタンパク質の切断を主に触媒するのがメインプロテアーゼです。メインプロテアーゼの切断活性を阻害する抗ウイルス薬の開発が進められており、既に、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など既存ウイルスのプロテアーゼ阻害薬と SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの複合体の立体構造（X 線結晶解析[6]データ）が複数の研究機関から報告されています。MD シミュレーションは、細胞内に近い状況での分子間相互作用を解析する手法であり、水溶液中での分子の動きや溶媒効果[7]を考慮した創薬スクリーニングを高精度に進めるための情報を得ることができます。

今回、研究チームは、最近報告された SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの X 線結晶解析データをもとに、水溶液中でのプロテアーゼ 2 量体の構造動態を MDGRAPE-4A でシミュレートしました。

### 背景

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2019 年に中国・武漢で初めて報告されてから現在に至るまで全世界に広がり、世界保健機関（WHO）はパンデミック（世界的大流行）を表明しました。この新型ウイルスによる社会的影響は世界規模に達しており、COVID-19 への有効な薬の開発は極めて緊急性の高い、国際的事象となっています。

コロナウイルスは一本鎖 RNA をゲノムとして持ち、宿主細胞に感染すると RNA ゲノムから長いタンパク質（ポリタンパク質）が翻訳されます。このポリタンパク質が切断されることで、それぞれの断片がウイルスの増殖に必要な構造タンパク質や酵素として働きます。COVID-19 の原因ウイルス「SARS-CoV-2」が同定されると、複数の機関がウイルスタンパク質の立体構造解析に取り組み、その成果が公的データベースに次々と登録されています。

構造解析に基づく抗ウイルス薬の開発に際して、標的となるタンパク質の一つが、ポリタンパク質の切断を主に触媒するメインプロテアーゼです。メインプロテアーゼの切断活性を阻害すれば、細胞に感染したウイルスの増殖を抑制できると考えられ、メインプロテアーゼに結合する阻害分子の探索が進められています。実際に、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）においてはメインプロテアーゼを標的とした薬剤が複数開発され、有効性が示されています。

近年の医薬品開発においては、標的タンパク質に対する薬剤候補分子の探索・評価にスーパーコンピュータ（スパコン）を活用するインシリコ創薬[8]が注目されています。分子動力学（MD）シミュレーションは、細胞内に近い状況での分子間相互作用を解析する手法であり、水溶液中での分子の動きや溶媒効果を考慮した創薬スクリーニングを高精度に進めるための情報を得ることができます。

研究チームは、創薬専用スパコン「MDGRAPE-4A」を開発し、2019 年 11 月より実験運用を開始しました。MDGRAPE-4A は、通常の計算機よりも短時間でタンパク質の構造変化をシミュレートすることを得意とするため、標的タンパク質、薬剤候補分子、水分子の動的構造をサンプリング後、その構造データを使用して高精度な結合親和性予測を行い、現実的な計算時間で高精度なインシリコスクリーニングを実現すると期待されています。

## 研究手法と成果

研究チームは、この度の新型コロナウイルス感染症の世界的危機に対し、MDGRAPE-4A の性能を生かした速やかな貢献として、SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの MD シミュレーションデータを自由に利用できる形で公開しました。シミュレーションに用いた SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの立体構造は Liu らの報告をもとにし、溶媒としての水分子数は 3 万弱、系の総原子数は 10 万弱としました。MDGRAPE-4A で約 10 日間かけて計算を行い、10 マイクロ秒（1 マイクロ秒は 100 万分の 1 秒）にわたる構造動態をシミュレートしました（図 1）。

一般的には、水溶液中でのタンパク質と薬剤の分子間相互作用は、サブミリ秒（～100 マイ

クロ秒) のタイムスケールで起きると考えられており、今回のデータは薬剤分子が結合する直前のメインプロテアーゼの構造動態を推定する基礎データになると考えられます。

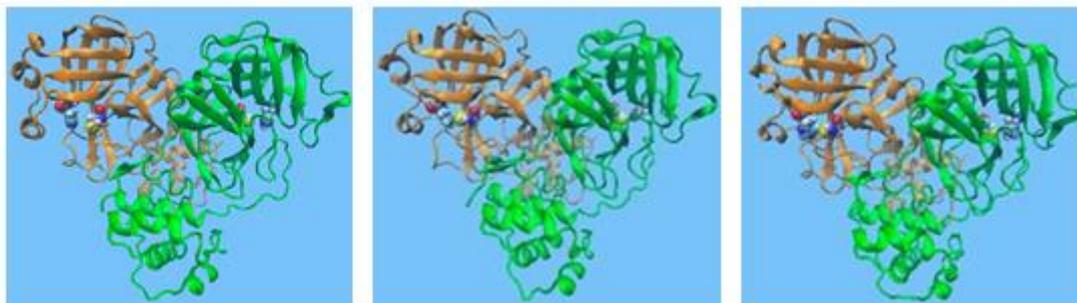


図1 MDGRAPE-4A でシミュレーションした SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼの構造動態

2量体を構成する二つのサブユニットを色分けし、プロテアーゼ活性の中心に位置するアミノ酸部位をボールモデルで表した。この部分をはじめとしたいくつかの構造が、時間とともに揺らいでいることが分かる。

#### 今後の期待

現在、SARS-CoV-2 メインプロテアーゼに結合する分子のいくつかは抗ウイルス薬の候補として挙げられており、その複合体の X 線結晶解析も行われています。実際に創薬が実現するまでには、まだ距離があり、多くの研究プロセスが必要ですが、今回公開した MD シミュレーションデータを用いて候補分子とメインプロテアーゼとの結合の強さを予測するなど、国内外の創薬研究の速やかな進展に寄与すると期待できます。

今後、研究チームは、SARS-CoV-2 メインプロテアーゼのシミュレーションを続け、薬候補分子結合状態でのシミュレーションや、類似プロテアーゼ、SARS-CoV-2 中にコードされる他の潜在的創薬ターゲットタンパクのシミュレーションなどを幅広く検討していく予定です。

日本語発表原文

[https://www.riken.jp/press/2020/20200323\\_2/index.html](https://www.riken.jp/press/2020/20200323_2/index.html)

文 JST 客観日本編集部