

ドッキングシミュレーションを用いて、独自の低分子ライブラリーからの SARS-CoV-2 RBD - ヒト ACE2 の結合阻害化合物の探索

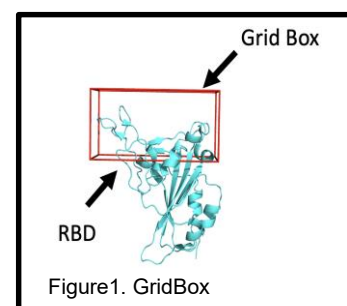
黒田研究室

学籍番号: 20261033

小島 賢

[背景]今日の医薬品開発は莫大なコストと時間を要し、生産性が低い。臨床研究に進む化合物が多い割に、臨床研究中、有効性、安全性不足により却下される化合物が多いことが原因である。この解決策として、前臨床の開発段階における、計算機を用いた薬剤候補化合物スクリーニングが挙げられる。本研究は、SARS-CoV-2 RBD-宿主細胞 ACE2 結合がウイルス感染を引き起こす事から、SARS-CoV-2 の RBD の ACE2 界面を標的とし、低分子化合物を結合させるドッキングシミュレーションにより、RBD-ACE2 結合阻害候補化合物の同定を目的とした。

[材料、手法]標的構造は PDBID:6m0j から抽出した RBD の構造を修正したものとその構造を MD シミュレーションにかけ、クラスタリングにより得られた 5 つの代表構造の計 6 つの構造である。MD シミュレーションを利用する理由は主鎖の構造変化がドッキングに与える影響を評価するためである。ドッキングさせる化合物はフランスの Dr.Janin が作成した低分子ライブラリーを用いた。Figure 1 の様に、GridBox は RBD の ACE2 結合界面に作成し、この中にて化合物結合エネルギー及び、最適コンフォメーションを探索した。標的構造の剛体モデルのドッキング(rigid docking)により、接触頻度が高いアミノ酸 3 残基を同定し、それらの側鎖の自由度を考慮したドッキング(flexible docking)を行った。6 つの flexible ドッキングの結果から、最安定な結合エネルギーを有する 30 個の候補化合物を選出した。これらの化合物に関して、Protein-Ligand Interaction Profiler を用いて、RBD と 30 個の候補化合物の相互作用を解析した。



[結果、考察]6 つの flexible ドッキングの結果から、RBD に対して最安定な結合自由エネルギーを有する 30 個の化合物を候補化合物として同定した。これらの化合物の結合自由エネルギーは -12.21kcal/mol ~ -10.01kcal/mol となった。続いて候補化合物と RBD の相互作用解析を PLIP にてしたところ、Figure2 に示すように、候補化合物は RBD における ACE2 と接触する残基、ACE2 との相互作用に大きく寄与している残基と主に疎水性相互作用と水素結合を形成していることがわかった。

[結論、展望] 今回の研究から、私たちは 30 の候補化合物を”RBD と強く相互作用し、RBD-ACE2 の結合阻害を行う可能性がある化合物”として同定した。今後、結合力の検討、阻害の有無を、他のドッキングソフトウェア、MD シミュレーション、実験のアッセイにより調べる予定である。

