



新型コロナウイルスの 主要プロテアーゼに関する フラグメント分子軌道計算

望月祐志（立教大学）

fullmoon@rikkyo.ac.jp

主な共同作業：半田佑磨、福澤薫、川嶋裕介
（星薬科大学）、奥脇弘次、畑田峻（立教大学）



本プロジェクトの概要

■背景/目的

増殖に関与する主要(メイン)プロテアーゼに関する**基礎的知見**の導出

→ 阻害剤の開発/転用の**重要ターゲット**

→ 2量体構造の単量体でも議論は可能

阻害剤N3との複合体(**PDB ID: 6LU7**)は解析済 (名大の旧FX100を使用)

→ 重要な**水素結合**を同定 (RH: J. Chem. Inform. Model. 60 (2020) 3593)

構造揺らぎを含めた**統計的な相互作用解析**が必要

→ 古典MDによる**多数のサンプル構造**を計算

→ N3については「富岳」で実施済 (RH: Appl. Phys. Expr., in press)

→ **ネルフィナビル**と**ロピナビル**をOFPで実行 <https://bit.ly/2NpUER9>

■MD-FMO連携計算のスキーム

構造セットの準備

→ **MOE**でドッキング構造候補をリスト (補足コマを参考)

→ **AMBER**のMD軌跡からの構造サンプリング (実行はTSUBAMEで)

自主開発のABINIT-MPプログラムによる**FMO-MP2/6-31G***計算

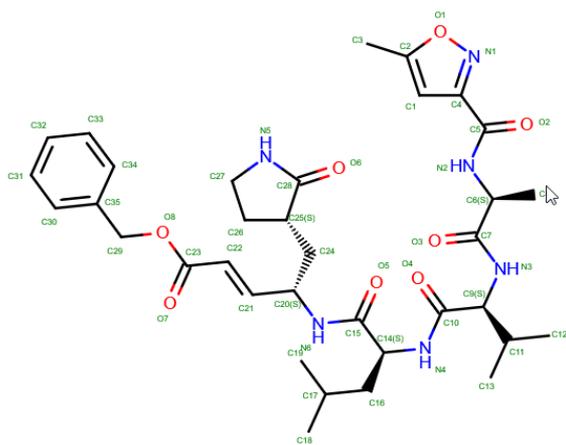
→ OFPでは**KNLのHT**によって高効率実行が可能 (16ノード/ジョブ)

→ 基本の相互作用解析は完了 (補足コマ)

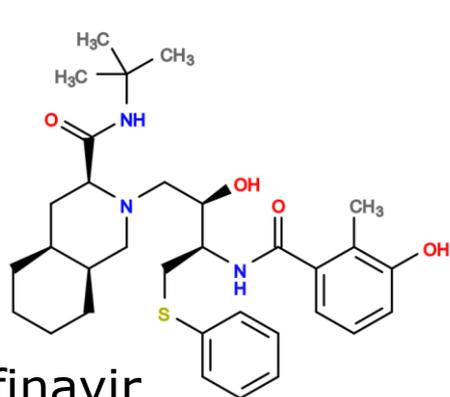
→ **自己組織化マップ(SOM)**を使った解析が進行中

→ 論文化を準備中 (YH&YK: 21年度1Q期に投稿の予定)

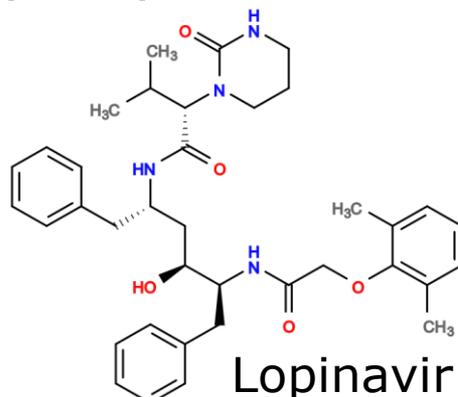
補足：Mproの阻害剤候補



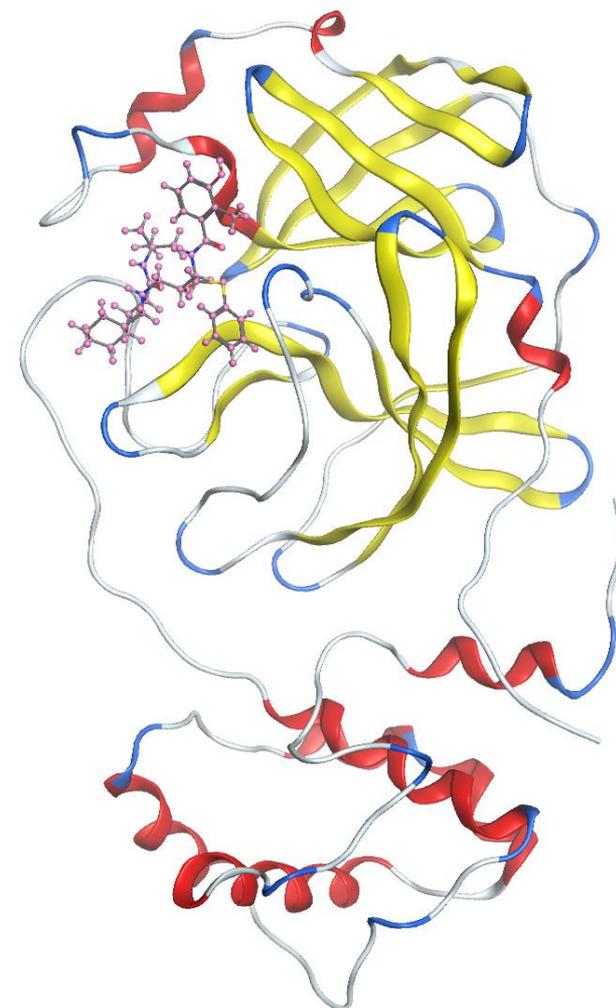
N3 SARS-Cov-2 Mpro (3EL5)



Nelfinavir
HIV-1 Protease (3EL5)



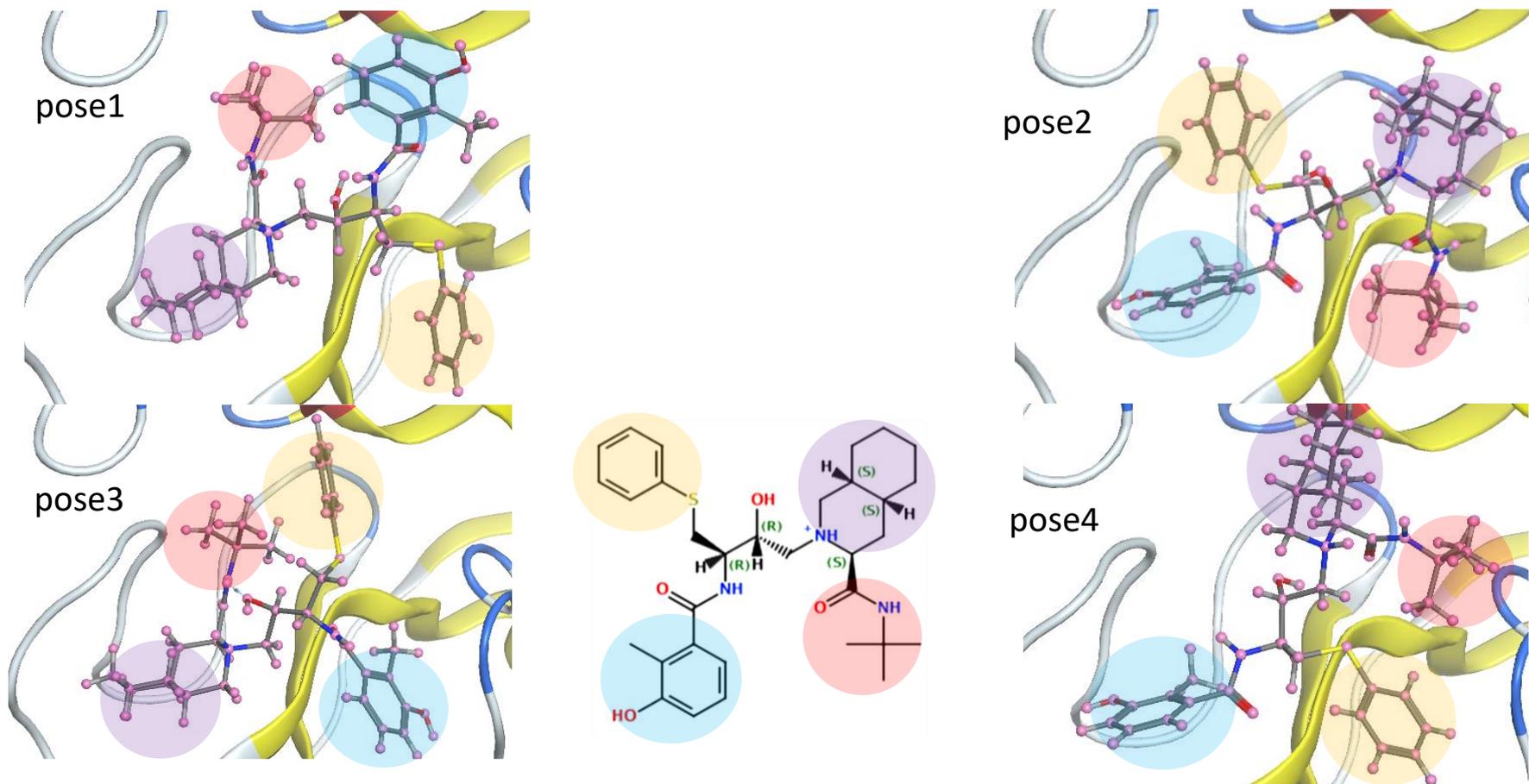
Lopinavir
HIV-1 Protease (6DJ1)



Nelfinavir-Mpro系の全体図

	Nelfinavir	Lopinavir
EC ₅₀ (μ M)	1.13	5.73

補足：ネルフィナビルとのドッキング複合体のFMO解析

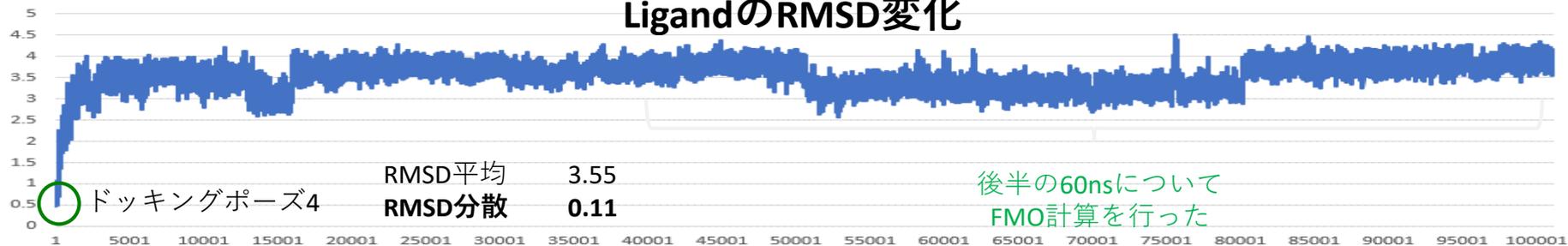


ドッキングスコアとIFIEスコアでは順位が異なる

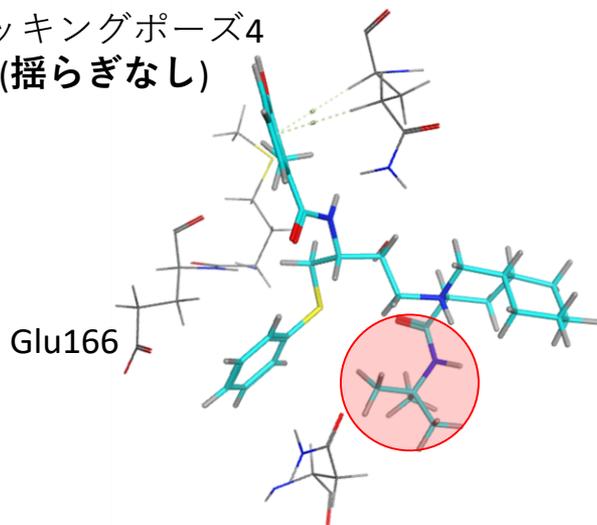
Docking Pose	Docking Score	Total IFIE	ES	EX	CT	DI
pose1	-9.70	-185.55	-147.05	101.64	-34.86	-105.28
pose2	-9.63	-153.50	-128.41	112.88	-30.58	-107.40
pose3	-9.07	-192.33	-138.02	62.02	-31.65	-84.67
pose4	-9.00	-169.67	-140.23	88.64	-30.96	-87.12

補足：ネルフィナビルの複合体のMD-FMO連携解析

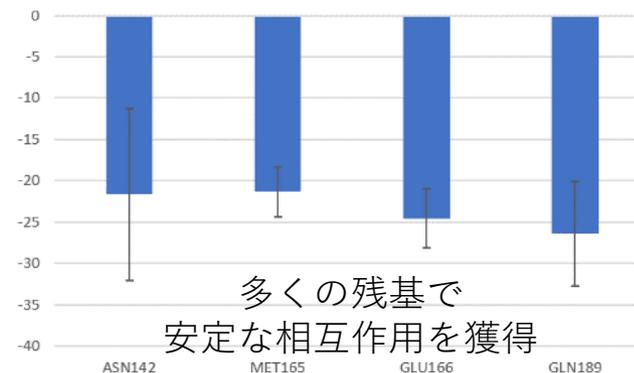
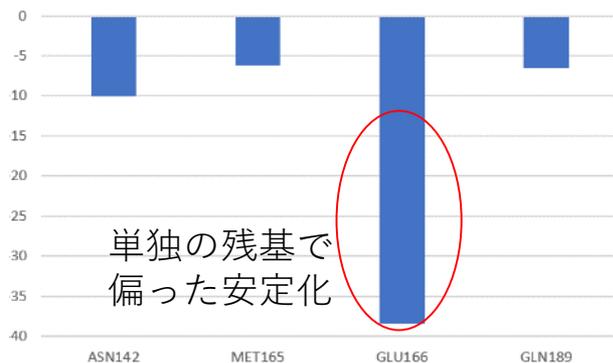
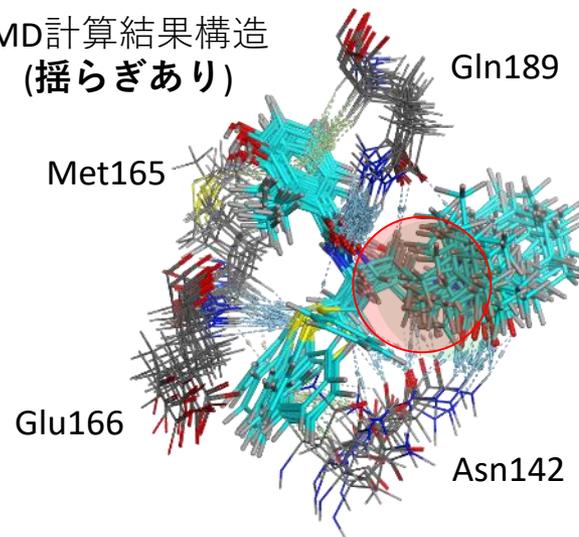
LigandのRMSD変化



ドッキングポーズ4
(揺らぎなし)

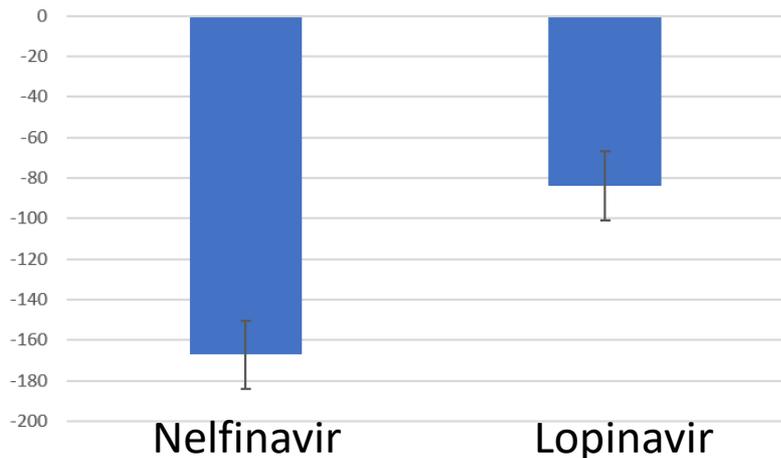


MD計算結果構造
(揺らぎあり)



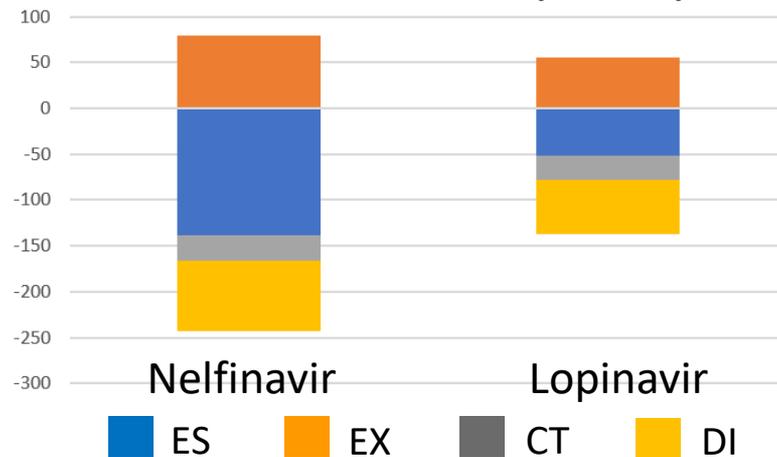
補足：ネルフィナビルとロピナビルの比較、SOMの例

動的構造の相互作用エネルギー



NelfinavirはLopinavirと比較して大きく安定化
⇒実験値(EC₅₀)と結果が一致

動的構造のPIEDA(平均値)



静電的な相互作用のみならず
疎水的な相互作用もNelfinavirの方が大きい

SOM解析例 (時系列データの圧縮効果)

