FMOデータベースの紹介と解析チュートリアル

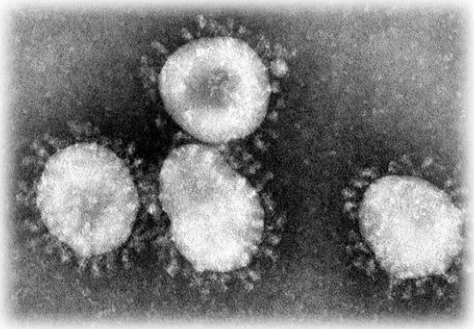
COVID-19 特集の紹介

理化学研究所　本間　光貴

Coronaviridae

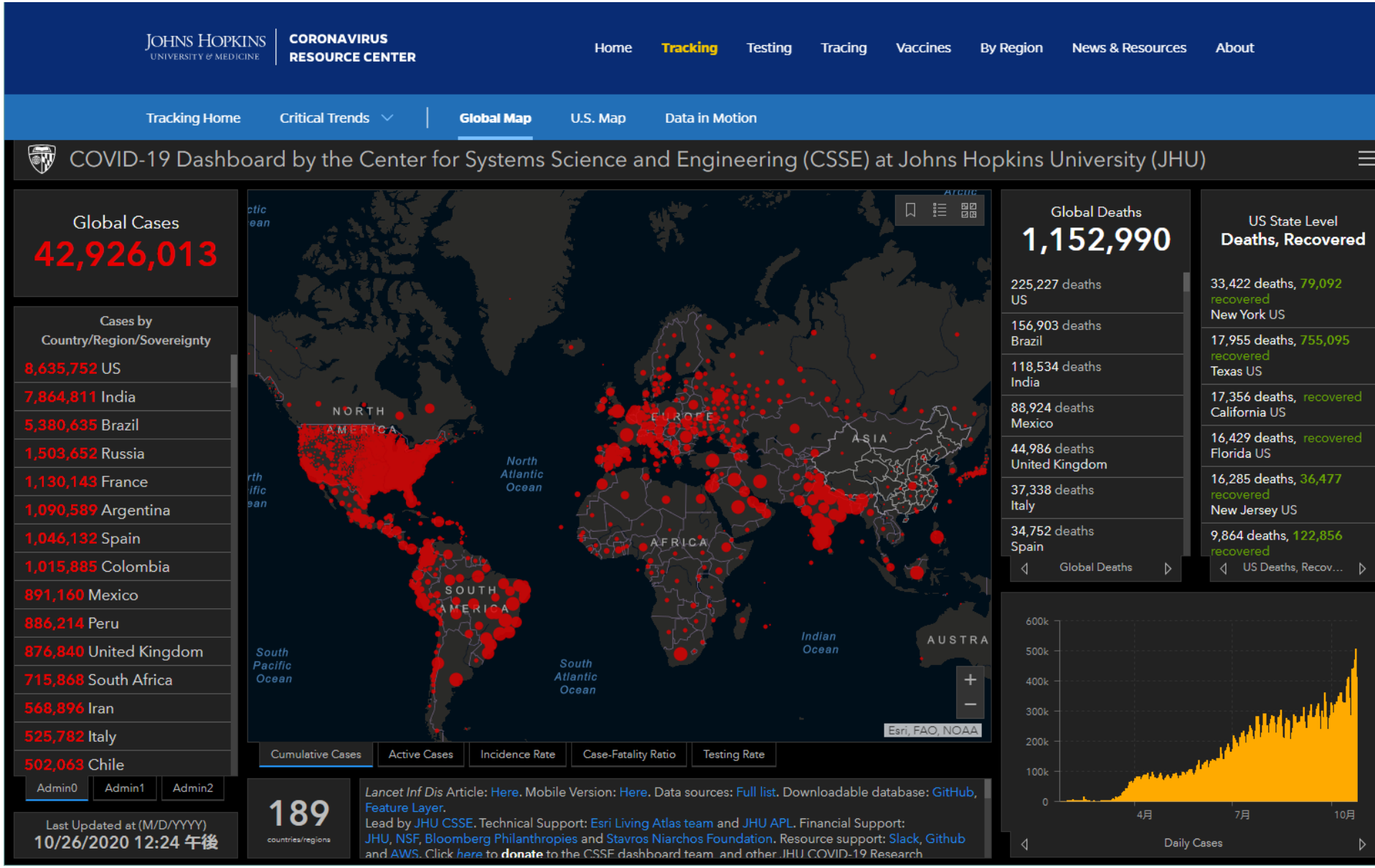
Positive-sense, single-stranded RNA viruses
Enveloped, spherical, about 120 nm in diameter

2019-nCoV

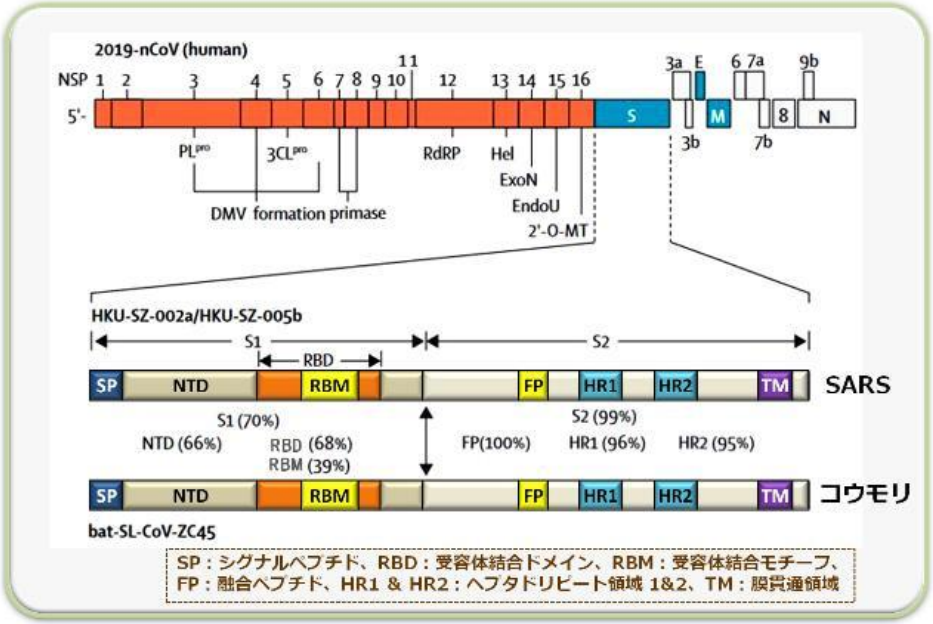


https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/78/Coronaviruses_004_lores.jpg

Coronaviridae
- ***Orthocoronavirinae***
  - ***Alphacoronavirus***
    - ***Feline coronavirus***
    - ***Canine coronavirus***
    - ***Human coronavirus 229E etc.***
  - ***Betacoronavirus***
    - ***SARS-CoV*** ***(Severe acute respiratory syndrome)***
    - ***MERS-CoV*** ***(Middle East respiratory syndrome)***
    - ***SARS-CoV-2*** ***(2019–20 outbreak of novel coronavirus, 2019-nCoV)***
  - ***Gammacoronavirus***
  - ***Deltacoronavirus***



https://coronavirus.jhu.edu/map.html



https://ameblo.jp/odamaki3/entry-12570819888.html

COVID-19由来のタンパク質としては、以下の14種類＋α

【酵素】

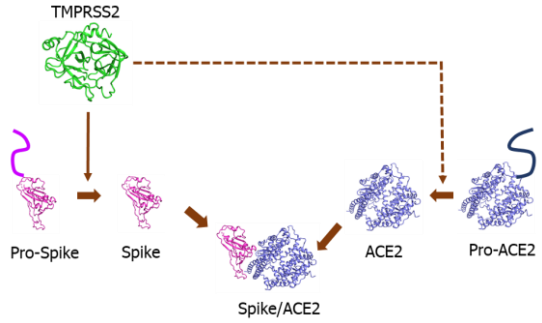
- nsp3/PL/papain like protease
- nsp5/3CL protease/Main protease
- nsp8/primase
- nsp9
- nsp10
- nsp12/RNA dependent RNA polymerase
- nsp13/helicase
- nsp14/exo-ribonuclease
- nsp15/endo-ribonuclease
- nsp16/2'-O-ribose methyltransferase

【ウイルス構造タンパク質】

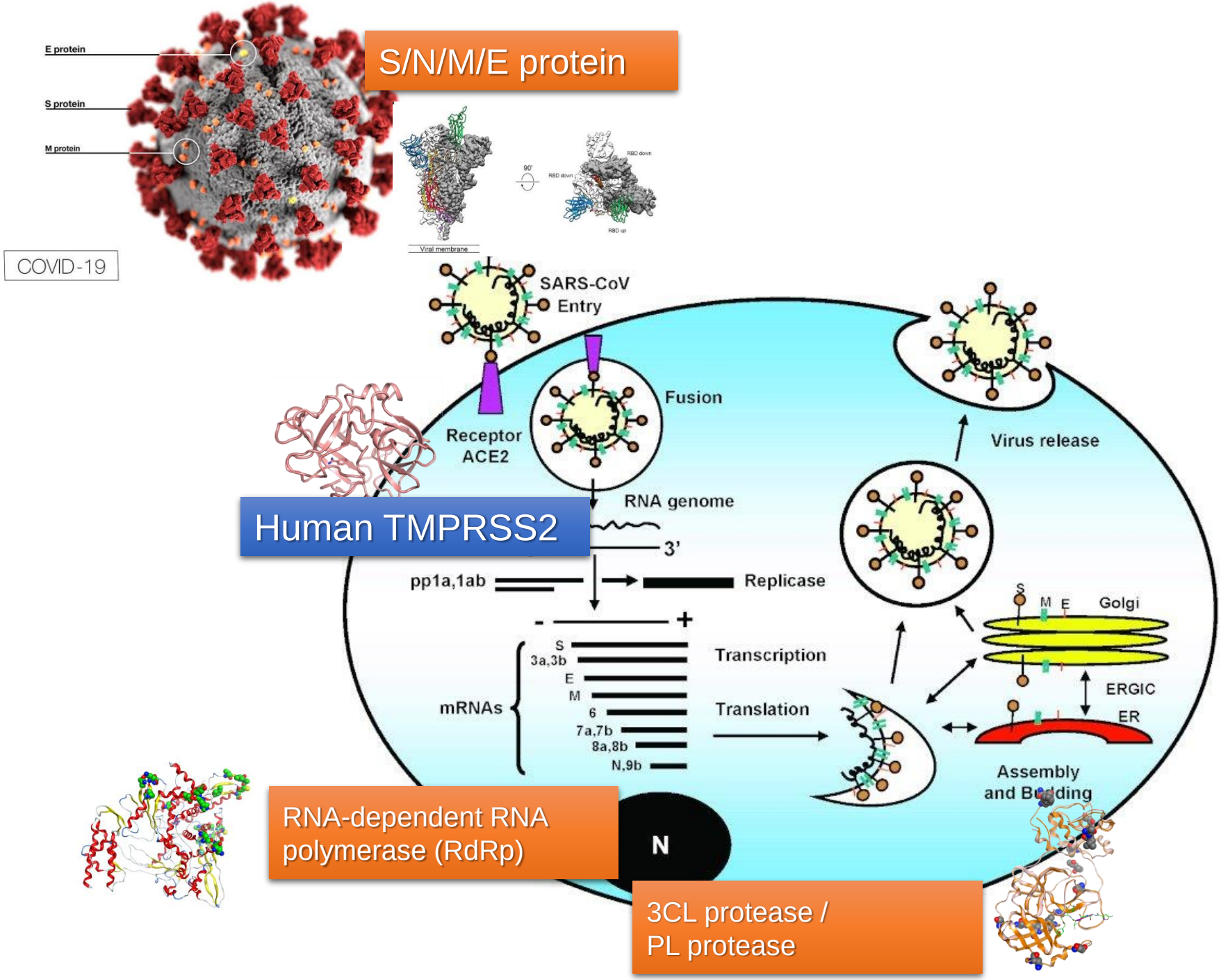
- S protein/Spike protein
- E protein/Envelope protein
- M protein/Membrane protein
- N protein/Nucleocapsid protein

ヒト由来としては、S proteinとACE2の前駆体からの活性化を担うSer protease TMPRRS2がある。

ref) Hoffman, Cell, 2020, 181, 1-10



青：結晶構造あり


E protein
S protein
M protein
COVID-19
S/N/M/E protein
Viral membrane
RBD down
RBD up
90°
SARS-CoV
Entry
Receptor
ACE2
Fusion
RNA genome
3'
pp1a,1ab
Replicase
-
+
S
3a,3b
E
M
6
7a,7b
8a,8b
N,9b
mRNAs
Transcription
Translation
Virus release
S
M
E
Golgi
ERGIC
ER
Assembly
and Budding
N
Human TMPRSS2
RNA-dependent RNA
polymerase (RdRp)
3CL protease /
PL protease

COVID-19タンパク質結晶構造の網羅的FMO計算とFMODBにおける公開

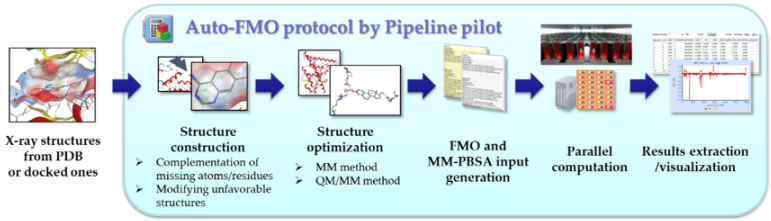
コロナウイルス，2020. David S. Goodsell@RCSB PDB による原画を修正

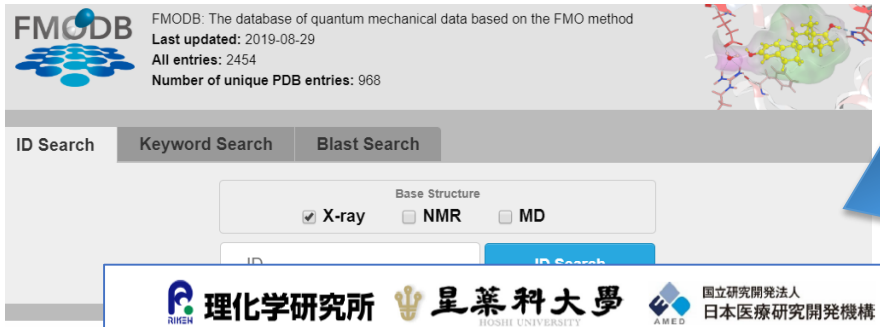
代表構造 71:

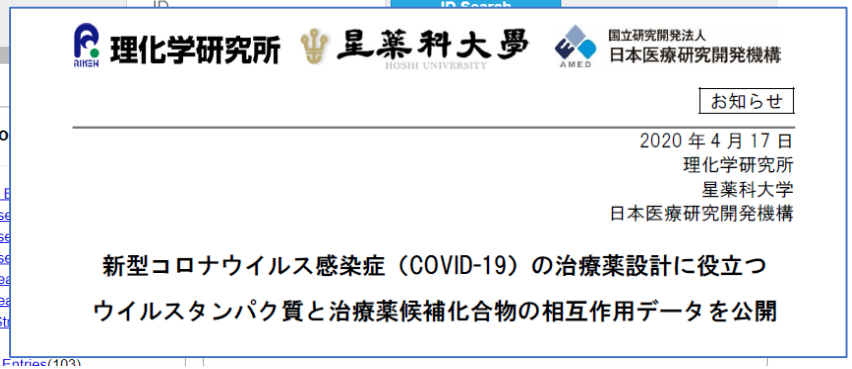
マニュアル操作をメインでなるべく全構造をFMO計算

全エントリー 223:

自動FMOプロトコールをメインに、計算できるだけ進める






理化学研究所 星薬科大學 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

お知らせ

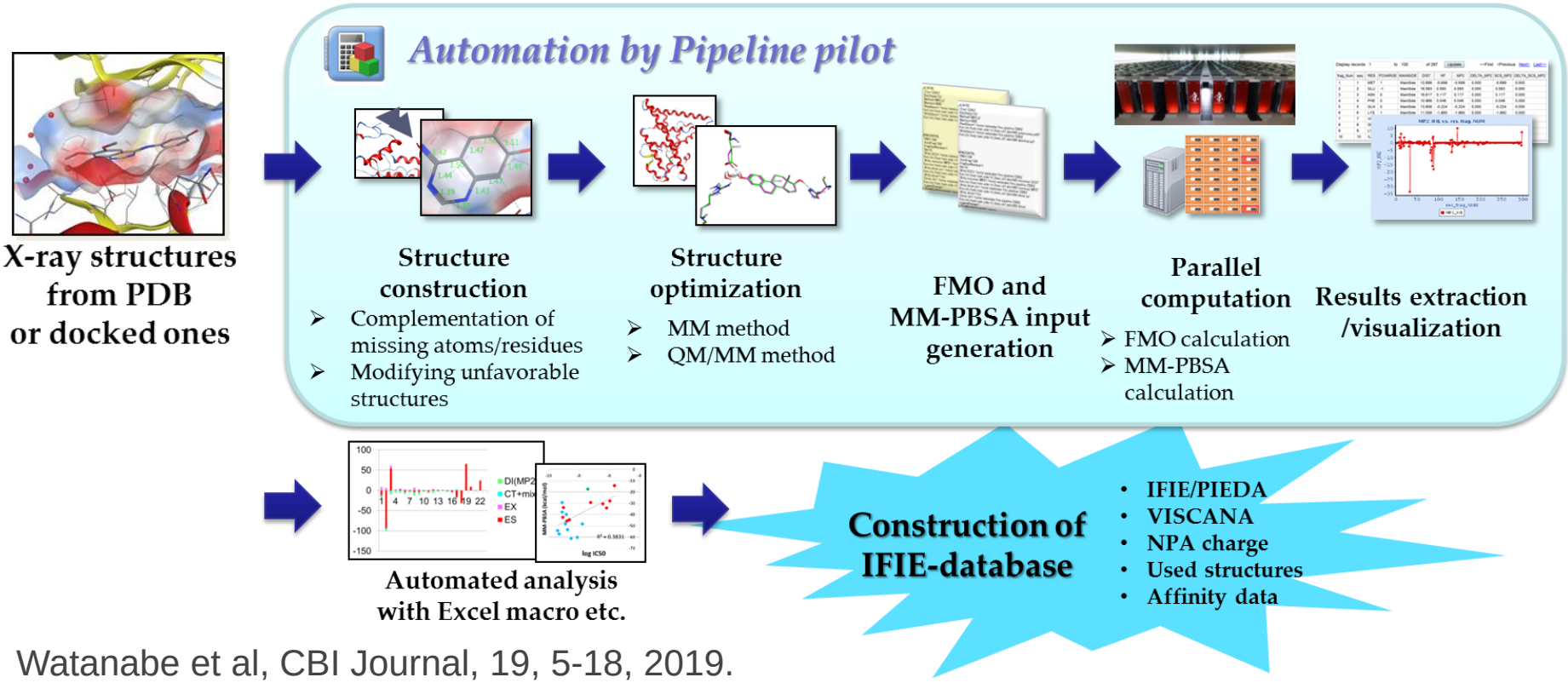
2020 年 4 月 17 日
理化学研究所
星薬科大学
日本医療研究開発機構

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬設計に役立つ
ウイルスタンパク質と治療薬候補化合物の相互作用データを公開

4/17に計算・登録できた分で、理研・星薬大からプレスリリースを行った。

FMO Auto Protocol

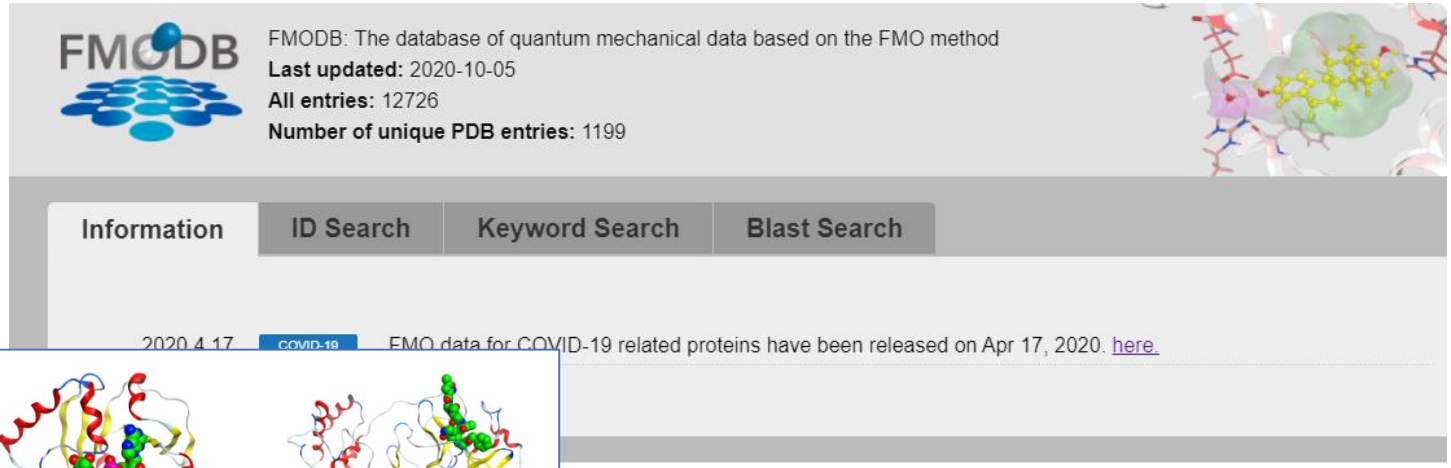
Manual FMO calculation (structure modeling, input file creation, calculation execution, analysis) has a limit in the number of structures that can be handled.



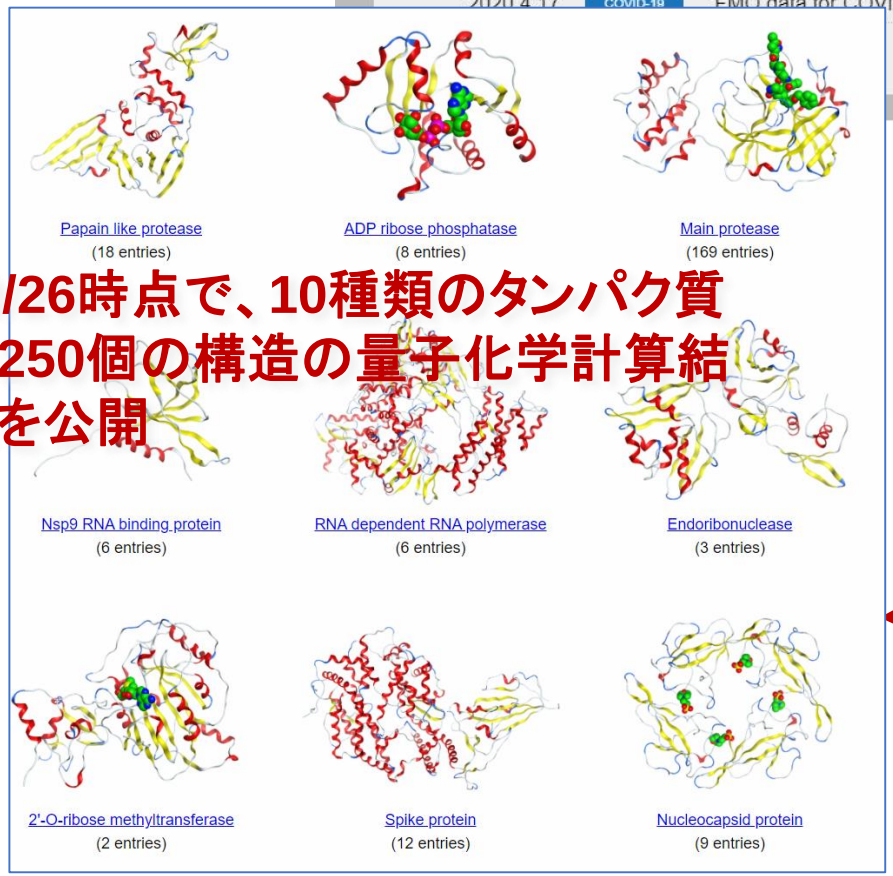
Watanabe et al, CBI Journal, 19, 5-18, 2019.

It is possible to dramatically increase the number of FMO calculations by semi-automatic processing!

COVID-19関連タンパク質の量子力学計算結果の公開



https://drugdesign.riken.jp/FMODB/



10/26時点で、10種類のタンパク質の250個の構造の量子化学計算結果を公開

FMODBを通じて、全世界に公開

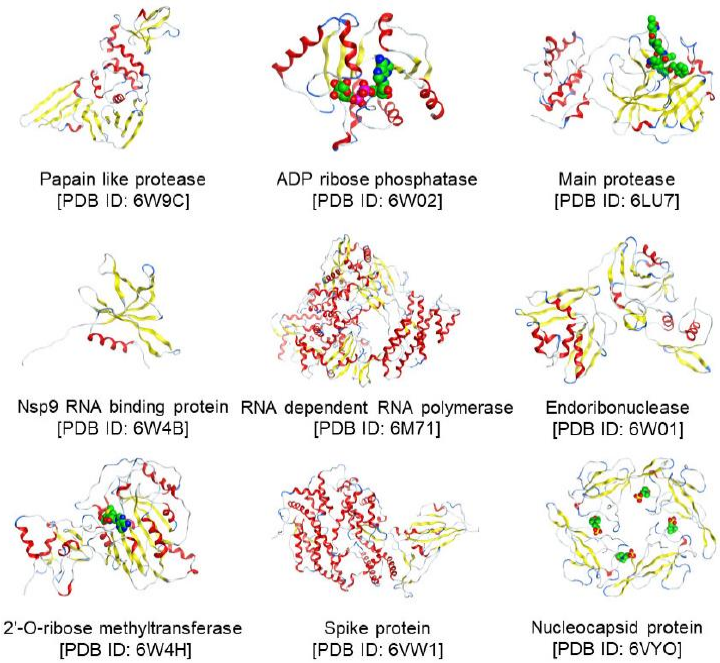
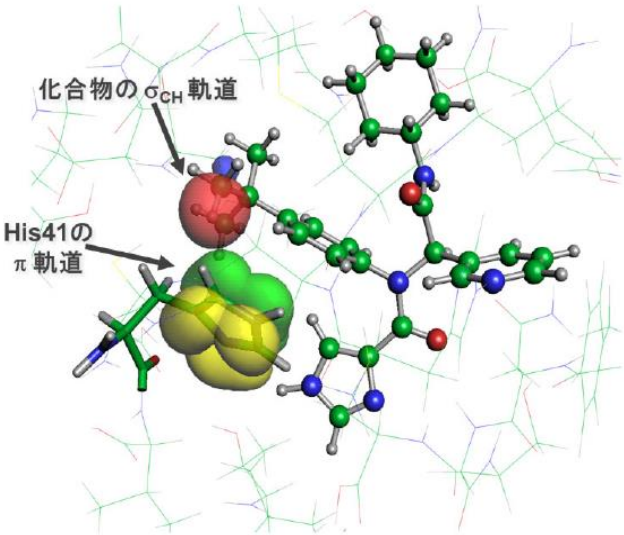
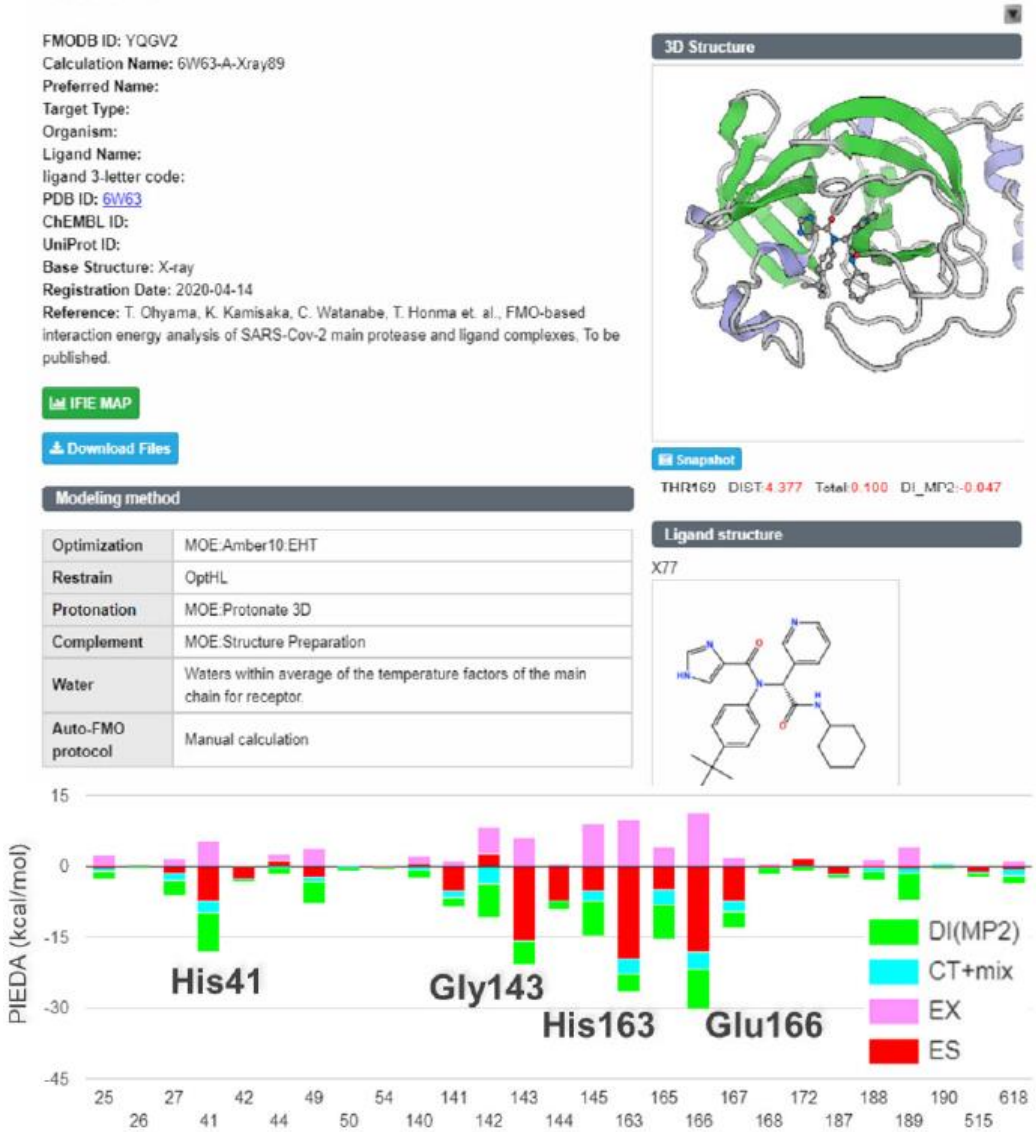


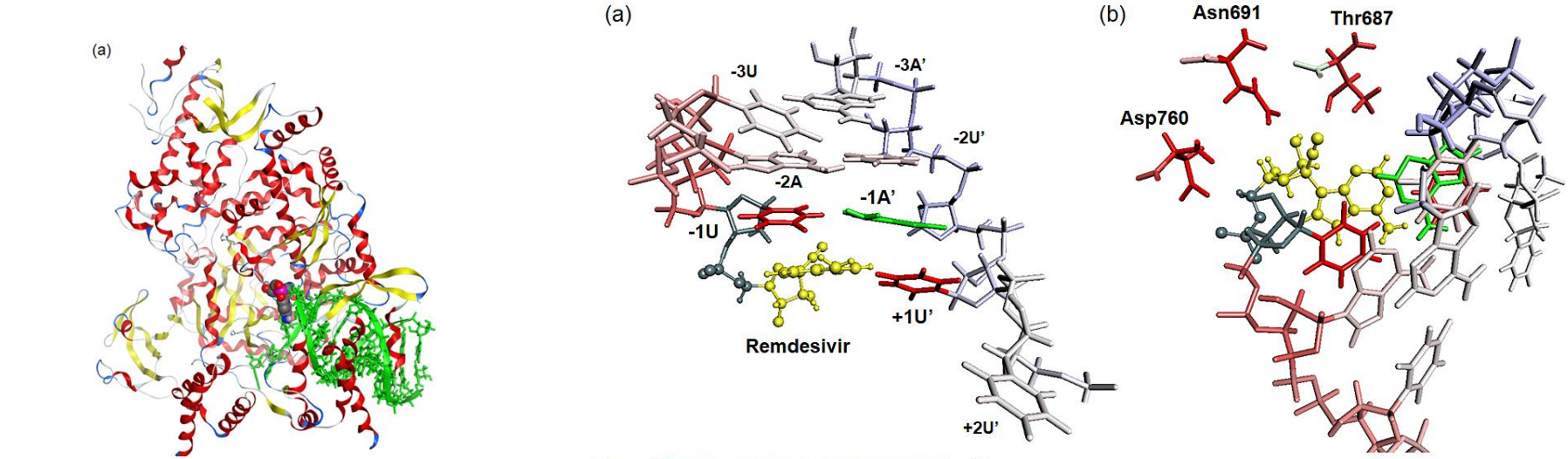
図 1 FMO 計算を実施した 9 種のタンパク質の代表構造

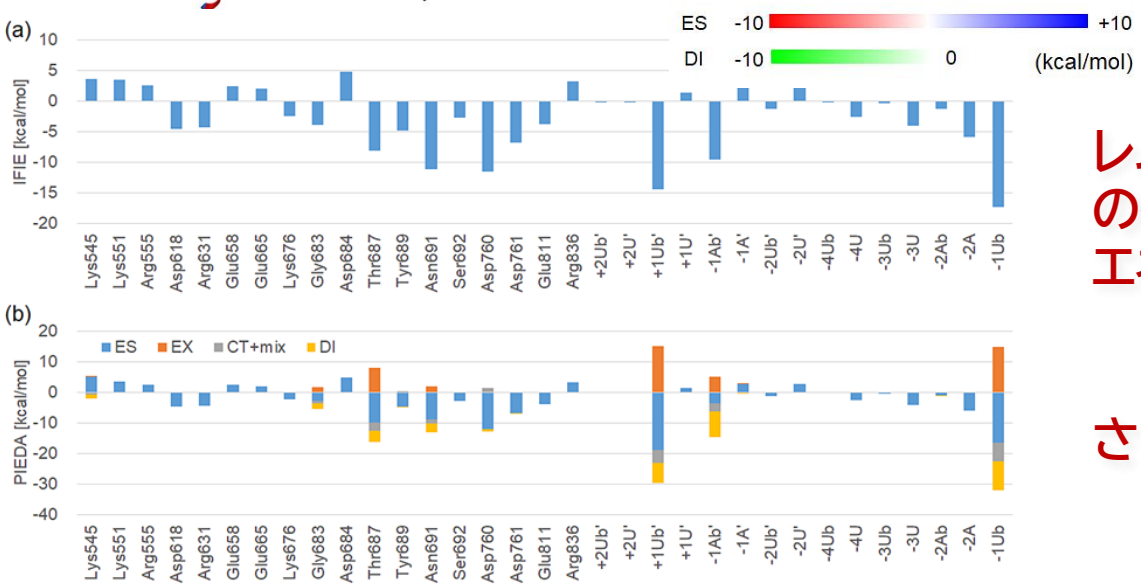




レムデシビルのRdRpへの結合機構の解明

Kato, Honma, Fukuzawa, Journal of Molecular Graphics and Modelling, accepted.
Intermolecular interaction among Remdesivir, RNA and RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 analyzed by fragment molecular orbital calculation





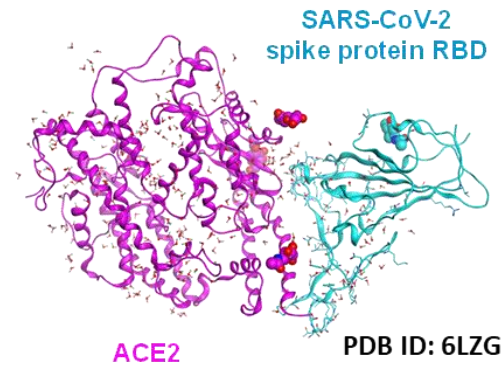
レムデシビルとRNA polymeraseの各アミノ酸残基との間の相互作用エネルギーを精密に計算

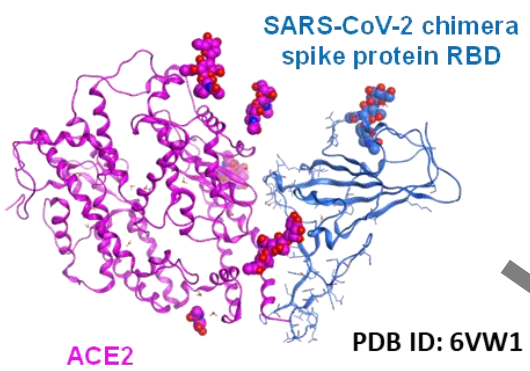
↓

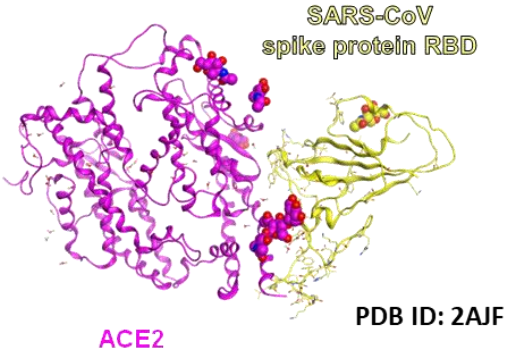
さらに高活性の医薬品設計に役立つ

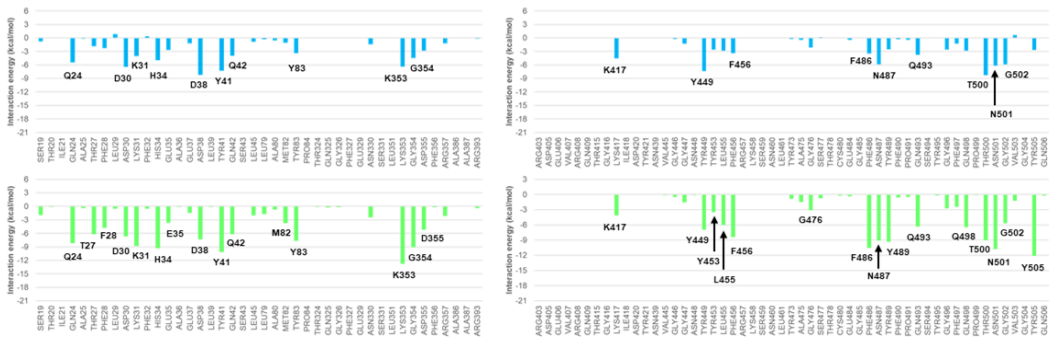
SARS CoV-2 S protein-ACE2の結合機構の解明

Watanabe, Honma, Journal of Molecular Graphics and Modelling, in preparation.
How does the SARS-CoV-2 spike glycoprotein recognize ACE2/B38 Fab antibody on human host cells?: Quantum chemical hot spot and epitope analysis







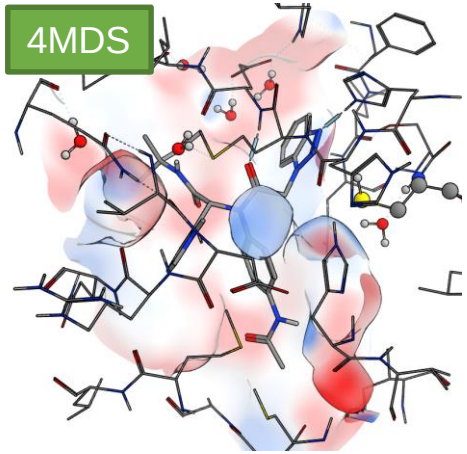


IFIEによる鍵となる相互作用の同定とエピトープ予測

Spike	K_d (nM)	Interaction energy (kcal/mol) DI
SARS CoV-2	44.2	-125.36
SARS CoV-2 chimera	23.2	-118.15
SARS CoV	185	-104.08

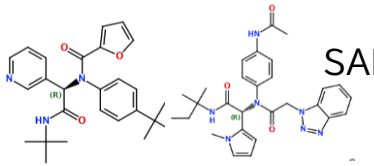
IFIEのDI成分による結合親和性の予測

FMO-AIによる活性予測 と 実測による検証



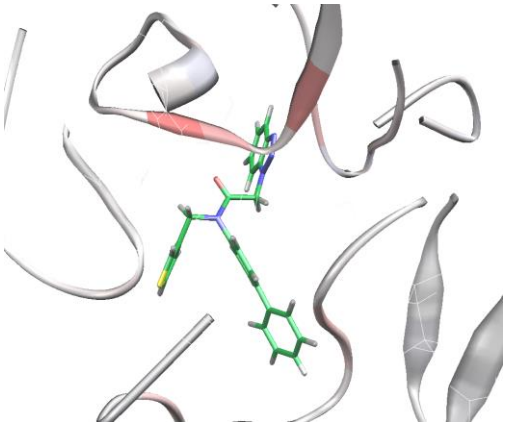
SARS CoV Mpro

1) MOEによるtemplate ドッキング

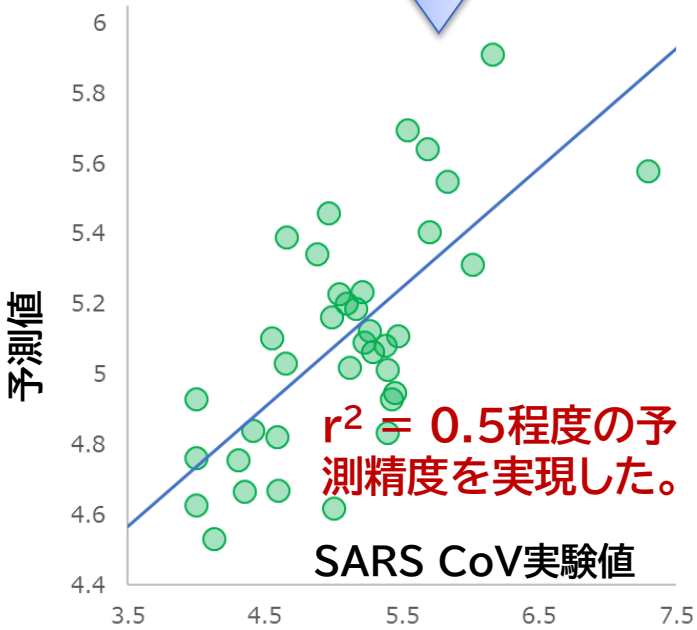


SARS CoV Mpro阻害剤: 39件
0.05 uM ~ 100 uM

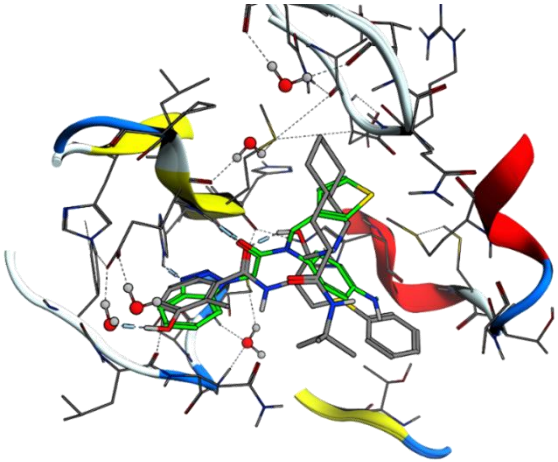
2) 切り出しモデルによる FMO計算

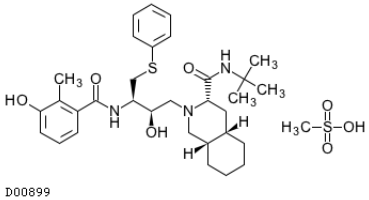


3) PIEDAデータ
による機械学習

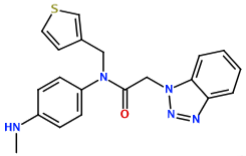


FMO-AIで予めネルフィナビルを予測した結果:
CoV Mpro予測IC_{50}: 6.8 uM
その後、実測によって**CoV2 Mpro IC_{50}: 0.5 uM**を示しており、ウイルスの違いを考慮すると悪くない予測結果であった。





Atomカラー:ネルフィナビル



緑:文献阻害剤