

SARS-CoV-2 M^{pro} の阻害反応プロセスの解明と自由エネルギー寄与解析

Theoretical investigation of the inhibition mechanism for SARS-CoV-2 M^{pro} and N3 complex, and their free energy contribution analysis

麻田 俊雄 (大阪公立大学理学研究科)

t_asada@omu.ac.jp

酵素反応をはじめとする生体分子で生じる化学反応を原子レベルから理解し制御することは、医学的にも薬学的にも極めて重要な課題である。抗生物質が効かない多剤耐性菌やコロナウイルスによるパンデミックなどの社会問題を抑制する有効な戦略的治療薬の開発法は依然として未解決である。これらは、結合の切断生成を伴う化学反応を考慮する必要がある場合が多く、定量的な議論には信頼性が高い量子化学 (QM) 計算が不可欠である。一般に広く用いられている力場 (MM) と組み合わせた QM/MM 法は計算資源を大幅に軽減することができるものの、分子動力学 (MD) シミュレーションに適用するには依然として高い計算資源が必要である。近年、QM 計算の信頼性を良好に保ちながら非常に高速に QM 分子の分極を考慮することが可能な Charge and Atomic Dipole Response Kernel (CDRK) 法¹を開発した (図 1(a))。自由エネルギー面上の QM 原子のエネルギー勾配は MM 原子の構造ゆらぎに対する QM 原子への平均力として得られるが、各 MM 座標における QM 分極を無視することはできない。CDRK 法により自由エネルギー勾配の計算負荷が軽減でき、Nudged Elastic Band 法と組み合わせることで自由エネルギー面上の反応経路最適化を実用的レベルで実行可能になった。本発表では、これらの手法の詳細を発表する。また、コロナウイルスの増殖過程に関与するメインプロテアーゼ (M^{pro}) と阻害剤として提案されている N3 分子の阻害反応プロセス (図 1(b)) に適用した結果も報告する。CDRK 法を適用する特徴として、QM 分子の分極を原子点電荷の変化として記述することにより、反応自由エネルギープロファイルを原子対の寄与に分割する自由エネルギー寄与解析² (図 1(c)) が可能になる点である。これらについても当日に紹介する。

【参考文献】

- [1] T.Asada, K.Ando, K.Sakurai, S.Koseki, M.Nagaoka, *Phys.Chem.Chem.Phys.*, **17**, 26955-26968 (2015).
- [2] T.Asada, K.Ando, P.Bandyopadhyay, and S.Koseki, *J.Phys.Chem.B.*, **120**, 9338-9346 (2016).

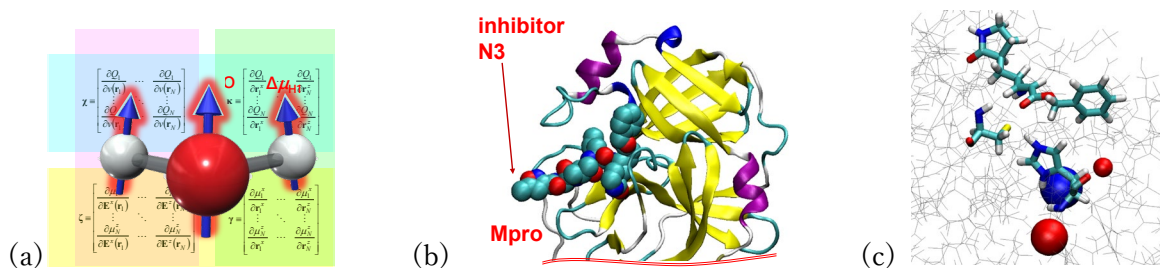


図 1. CDRK 法を適用した QM(CDRK)/MM 法の SARS-CoV-2 M^{pro} と阻害分子 N3 との阻害反応への活用、および自由エネルギー寄与解析の概念図。(a) CDRK 分極モデルとカーネルテンソル成分の概念図、(b) M^{pro} と N3 分子の活性中心付近の構造、および(c) 自由エネルギー障壁の相対自由エネルギーに及ぼす周辺アミノ酸分子の寄与の大きさを示す模式図を示す。