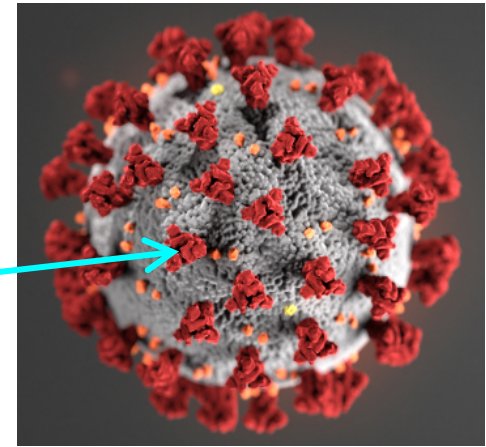


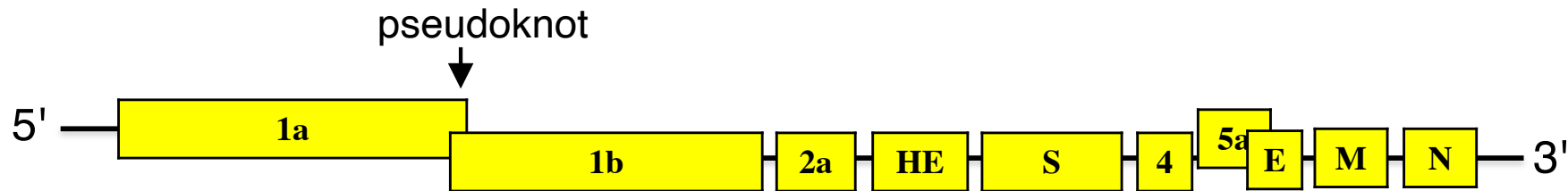
SARS-CoV-2の創薬

- COVID-19(新型コロナウイルス感染症)の原因ウイルス
- コウモリ由来**コロナウイルス**およびSARS-CoV(SARSの原因ウイルス)と進化的に類縁性が高い
- SARS-CoV-2の**スパイクタンパク質**(外観が**王冠状**)は、ヒト細胞の**ACE**(アンジオテンシン変換酵素)**2**に結合する
- **ゲノムRNA**から、5'末端の異なる数本の**mRNA**が合成され、各mRNAから**構造タンパク質**と**非構造タンパク質前駆体**が合成(翻訳)される。
- **非構造タンパク質(nsp)**は、1本鎖の前駆体から**プロテアーゼ**により切り出されて、**機能タンパク質**(酵素など)になる。



米国疾病予防管理センター
(CDC)提供

CoV(コロナウイルス)のゲノムと翻訳タンパク質



構造タンパク質

S遺伝子→Spike protein,

E遺伝子→Envelope protein

M遺伝子→Membrane protein,

N遺伝子→Nucleocapsid protein

非構造タンパク質 (nsp) 前駆体

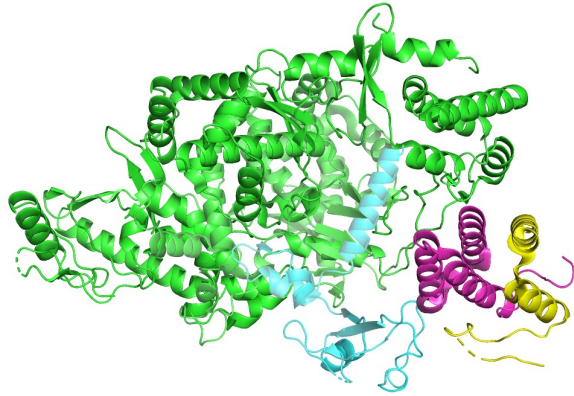
pseudoknot(結び目構造)でフレームシフト→2種類のpolyprotein (pp)

1a→ pp1a (nsp1~nsp11)

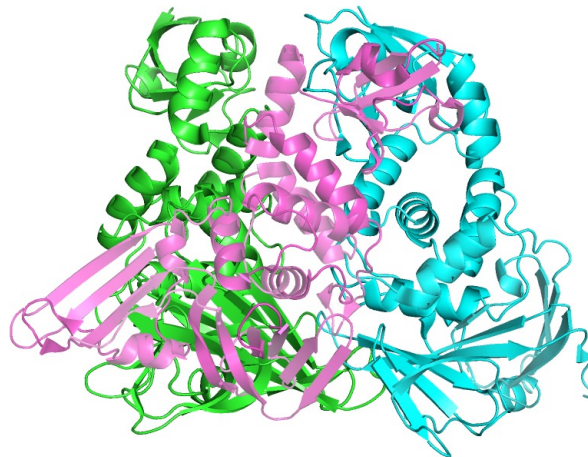
1a + 1b → pp1ab (nsp1~nsp10およびnsp12~16)

前駆体ppはプロテアーゼにより特異的に切断されて各nspに成熟化

SARS-CoV-2の創薬の標的タンパク質



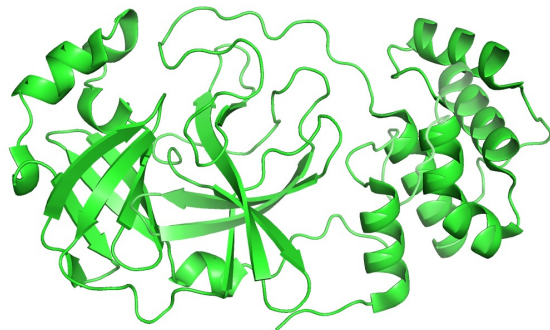
RNA依存性RNA合成酵素 (RdRp)
(RNAを鋳型としてRNAを合成する)
↑アビガン、レムデシビルの標的



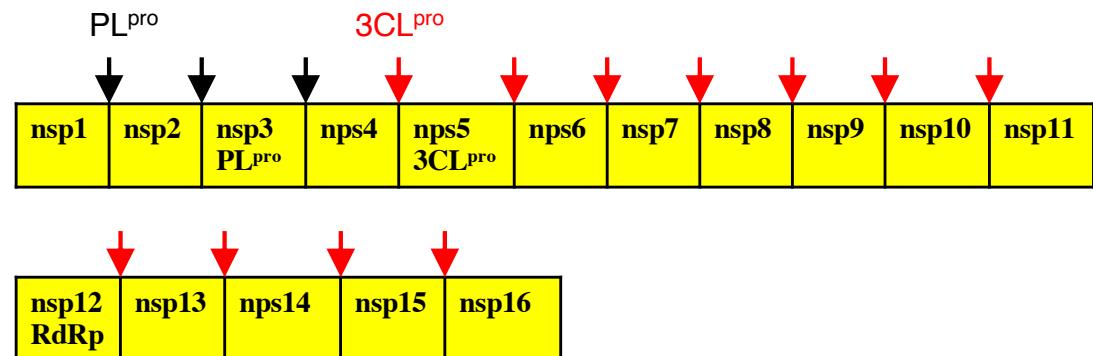
PLプロテアーゼ (PL^{pro})
(ppを↓の位置で切断)



スパイクタンパク質
(ウィルス表面に存在)

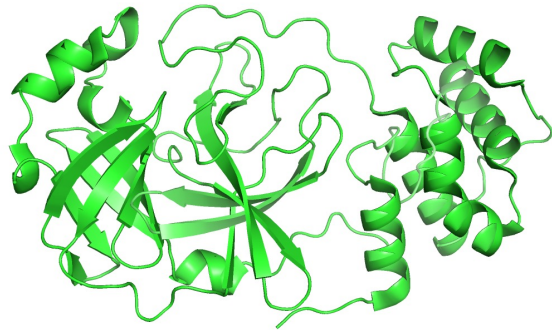


3CLプロテアーゼ (3CL^{pro})
(ppを↓の位置で切断)



SARS-CoVのメインプロテアーゼとその基質

メインプロテアーゼ (3CL^{pro})

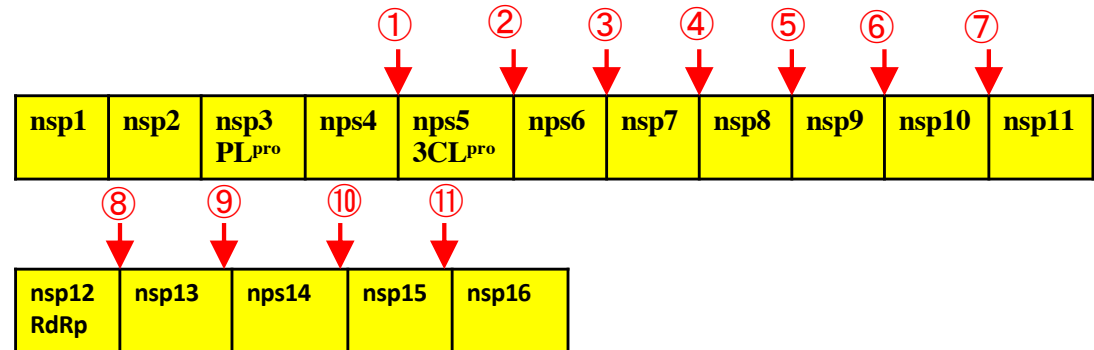


認識配列

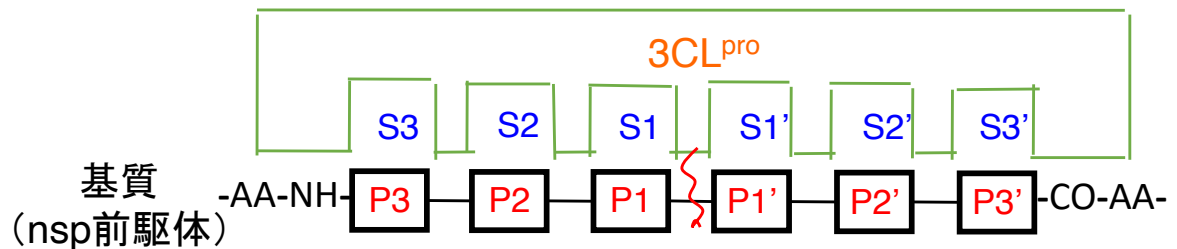
P4—P1 P1'—P4'

- ① AV**LQ**↓SGFR
- ② VTF**Q**↓GKFK
- ③ ATV**Q**↓SKMS
- ④ AT**LQ**↓AIAS
- ⑤ VK**LQ**↓NNEL
- ⑥ VR**LQ**↓AGNA
- ⑦ PL**MQ**↓SADA
- ⑧ TV**LQ**↓AVGA
- ⑨ AT**LQ**↓AENV
- ⑩ TR**LQ**↓SLEN
- ⑪ PK**LQ**↓ASQA

基質 (nsp前駆体) の特異的切断部位



酵素・基質のサブサイト結合



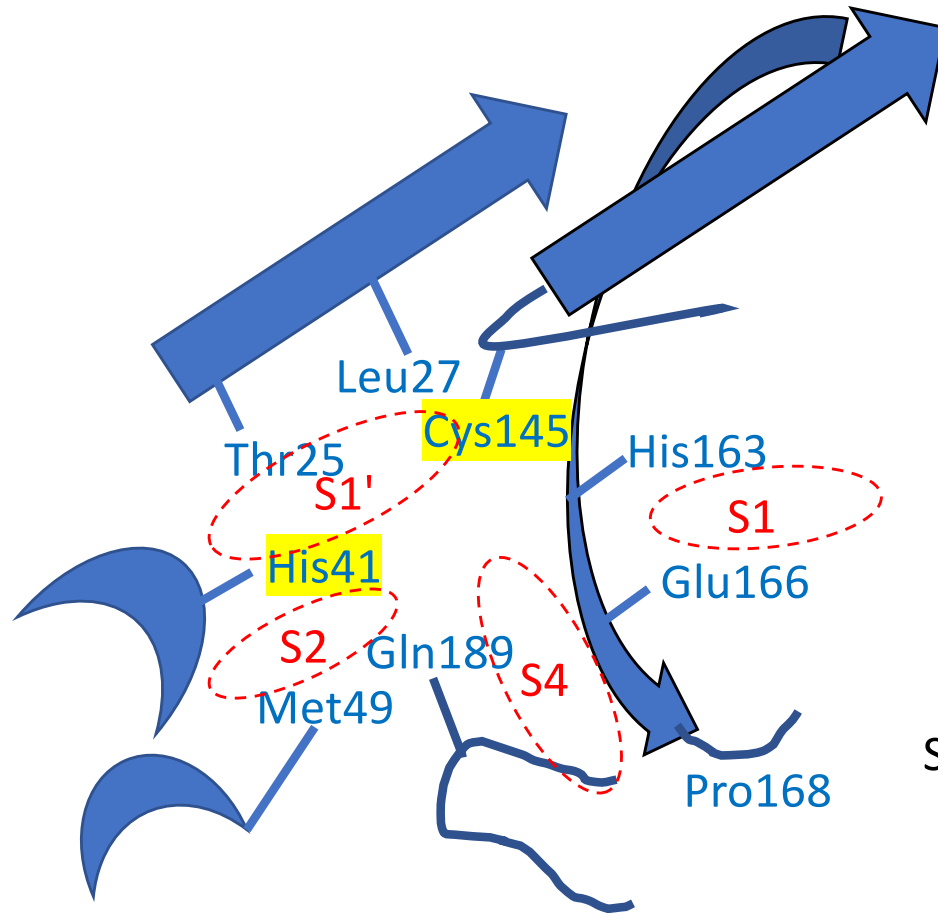
3CL^{pro}のSポケットに基質のPサイトが特異的に結合する



結合ポーズを維持

3CL^{pro}のSポケットの壁構成要素

(His41とCys145は酵素反応の触媒残基)



S1': 背骨がβストランド、先端がヘリックス

S4: 背骨がβストランド

Pro168によりせり出し可能

ジペプチド、トリペプチド双方に対応
細長いものが収まりやすい

S2: 奥には何も無い空隙

S2とS4の間: Met49側鎖とGln189側鎖で壁形成
→比較的flexible

S1: 奥は比較的flexible

S3は存在しない: P3側鎖は3CL^{pro}の外側を向く

Gln189側鎖とGlu166側鎖で挟み込み可能