

## 分子動力学法による抗原抗体解離過程の自由エネルギー地形 に関する研究

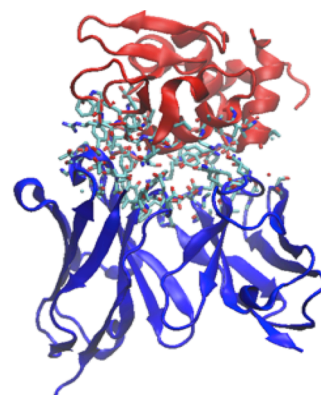
(東京大学) ○ 山下雄史

### A molecular dynamics study on the free energy profile of antigen-antibody dissociation process

(Univ. of Tokyo) ○ Takefumi Yamashita

【序】過去30年の量子化学の歴史を振り返ってみると、量子化学から新しく見出された知見が実験家や産業界の研究者の信頼を徐々に獲得してきたのは、主に *ab initio* 計算の定量性の発展によるものであろうと思われる。これと同じような発展が古典分子動力学 (MD) 法でも起きつつある。この発展の原動力の1つは、スーパーコンピュータ「京」の開発を始めとする計算機の発展である。現在では、生体分子のダイナミクスの本質的なタイムスケールであるマイクロ秒スケールの MD 計算に手が届くようになってきた。もう1つには、経験的力場モデルの改良が進んできたことが挙げられる。標準的な経験的力場モデルは化学結合の組み替えを表現することは出来ないが、タンパク質のコンフォメーション変化のダイナミクスなど分子間力が重要になってくる場合においては、低精度の量子化学的計算を用いるより丁寧に構築した経験的力場を用いる方が実験をよりよく再現できる。近年、AMBER や CHARMM の開発グループにより様々な考え方に基づく力場モデルの改善が提案されている。また、藤谷らが開発した FUJI 力場も、実験と非常に良く一致を示す力場モデルの1つである。我々は、こうした MD 計算の発展を最大限に活用し、分子設計の技術革新を目指している。

本研究では、抗体医薬品設計に MD 計算を活用することに焦点を当てる。抗体医薬品は、人体内において特定の分子を認識し結合する。例えば、肝臓癌に特異的に発現しているタンパク質 ROBO1 を認識する抗体を用いることで、肝臓癌の診断や治療に役立てることができる。こうした抗体の性質を実現するためには、抗体と抗原の親和性 (もしくは結合自由エネルギー) を向上させることが必須である。したがって、いかに抗原抗体間相互作用の正確な理解を与え、正確に親和性を予測することがで



**Figure:** HEL-HyHEL-10 複合体の結晶構造 (赤リボンはリゾチーム、青リボンは HyHEL-10 を表す。)

きるかが計算科学に期待されている課題である。

本研究では、抗原抗体の解離経路に沿って精度よく自由エネルギー地形を求める方法について議論する。

【方法】抗リゾチーム抗体 HyHEL-10 は熱力学的実験により性質が明らかにされている系であるため、計算手法の検証には理想的である。本研究においても、HyHEL-10 とリゾチーム (hen egg white lysozyme, HEL) との複合体の結晶構造を初期構造に使用し、解離に伴う自由エネルギー変化を議論する。

HEL と HyHEL-10 の結合面 (Figure) は平面的であるので重心間の距離が解離を表現するのに簡便である。それで、系を解離状態に移行させるために Steered MD (SMD) 計算を利用することが多い。ここで系に加えられる仕事を Jarzynski 等式に代入することで、平均力ポテンシャル (PMF) を求めることができる。この方法を JE/SMD 法と呼ぶ。SMD 計算から直接導出できる簡便性から JE/SMD 法もしくはその改良法が最近よく使われる。伝統的には、SMD 計算で導かれた解離経路に沿って、アンブレラサンプリング (US) 計算をおこない PMF を得る。ここでは、US/SMD 法と呼ぶ。

詳細は当日に発表するが、この2つの方法の比較の議論からタンパク質の内部構造の繊細さを適切に扱えていないことが計算による過大評価の原因と思われる。そこで、内部構造を壊さないように、解離経路の計算の際に内部構造にも制約を課す方法を考案した。これは、targeted MD 法の改良版で、multi-step targeted MD (mTMD) 法と呼ぶ。これで解離経路を定め、その上で US 計算をすることで PMF を計算する。これを US/mTMD 法と呼ぶ。

【結論】 US/mTMD 法を使うことで、解離に必要な自由エネルギー変化の過大評価をさらに抑えることができる。また、計算誤差も小さく安定して使え、変異の影響を予測できる可能性がある。この結果より、SMD 計算で解離状態をおこなう場合、内部構造を歪ませている可能性が示唆される。おそらく、実際の解離プロセスは SMD 計算の時間スケールより遅く、内部構造に歪みが生じる前に水分子がタンパク質界面に侵入してくると予想される。従来の研究 [2] でも見てきたように、水分子の役割は非常に大きいと考えている。また、JE/SMD 法は本研究では上手く利用できなかったが、MP-CAFEE 法では Jarzynski 等式は成功している [3]。Jarzynski 等式を上手く使うには、MP-CAFEE 法で用いられる BAR 法のような工夫が必須であると思われる。

## 参考文献

- [1] T. Yamashita and H. Fujitani, Chem. Phys. Lett. **609**, 50 (2014)
- [2] T. Yamashita and G. A. Voth, J. Am. Chem. Soc. **134**, 1147 (2012), T. Yamashita, JPS Conf. Proc. **1**, 013086 (2014), and references therein
- [3] T. Yamashita et al., Chem. Pharm. Bull. **62**, 661-667 (2014), and references therein