

複数箇所での抗原を認識する抗体における 分子間相互作用に関する理論研究

(北里大学) ○能登 香

A theoretical study of the antibody-antigen interaction with multiple binding sites

(Kitasato Univ.) ○Kaori Ueno-Noto

【序論】

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1)) の感染を予防するワクチン開発の基礎となる抗体の探索が世界で進められている。HIV-1 表面は糖タンパク質 gp120 に覆われており, gp120 上の糖鎖を介して結合する複数の PGT 抗体が報告された[1]. その一つである PGT128 抗体は gp120 上の二つの糖鎖とその主鎖にも結合し, 計三箇所での gp120 と結合している。抗体の認識における糖鎖リガンドの役割の解明は新規抗体開発の基礎情報となる。この PGT128 抗体と gp120 の複合体結晶構造 (PDB ID: 3TYG, Fig. 1, [2]) を対象に古典動力学 (MD) シミュレーション及び, 各スナップショット構造について大規模量子化学計算を行い, これら認識部位の抗体-抗原間相互作用や複合体ダイナミクスへの寄与を比較解析した。

【計算方法】

糖鎖リガンドの有無が複合体構造のダイナミクスにどのように影響するのかを比較するために, gp120 と PGT128 抗体の複合体結晶構造 (PGT128-org, Fig. 1) 及び gp120 の二つの糖鎖リガンドを片方ずつ削除した構造 2 種 (PGT128-7G, PGT128-10G) の計三種の複合体構造を対象にそれぞれ 30 ns の MD シミュレーションを PARM99, GLYCAM06e の力場を用いてプログラム AMBER14 を使用して行った。また, PGT128 抗体と gp120 複合体の結晶構造及び MD スナップショット構造について FMO-MP2/6-31G(d) レベルの量子化学計算を行い, 糖鎖リガンド部分と抗体間の相互作用を比較解析した。

【結果と考察】

Fig. 2 に gp120 と PGT128 抗体の複合体結晶構造 (PGT128-org) の古典 MD 計算の結果得ら

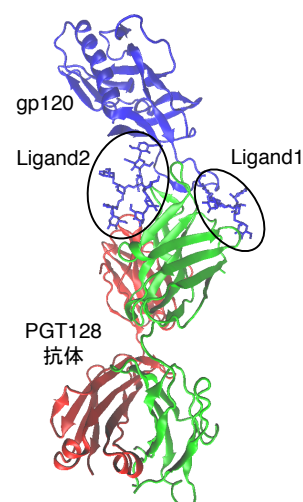


Fig.1 PGT128 抗体の Fab 領域-HIV 表面膜タンパク質 gp120 複合体の結晶構造 (PDB : 3TYG) [2]

れた部分構造の RMSD を示す. PGT128 抗体と相互作用する gp120 の部分構造(Asn85~Asn102) 及び 7 糖の糖鎖から成る Ligand 1(N-glycan(7)) に比べ, 10 糖の糖鎖から成る Ligand2(N-glycan(10))の揺らぎが大きいことを示している. しかし, Ligand 2 のうち D1 arm 部分 (Fig. 2) の揺らぎは比較的小さい事が明らかになった. Fig. 3 に糖鎖リガンド部分が異なる 3 つのモデル (PGT128-org, PGT128-7G, PGT128-10G) の MD シミュレーションにおける gp120 及び PGT128 抗体の結合部位に存在するアミノ酸残基の平均構造からの揺らぎ値 (Atomic Position Fluctuation) を示す. Ligand2(N-glycan(7))のみを持つ PGT128-7G における APF 値が, PGT128-org 及び PGT128-10G と異なることから, Ligand2(N-glycan(10))が無い場合にタンパク質の構造安定性が低下することが明らかになった.

以上の結果から, Ligand2(N-glycan(10))の D1 arm 部分が gp120 と PGT128 抗体を橋渡しするように結合して複合体の構造安定性に寄与していることが示唆された. 糖鎖リガンドと抗体間の相互作用に関する詳細な解析は当日報告する.

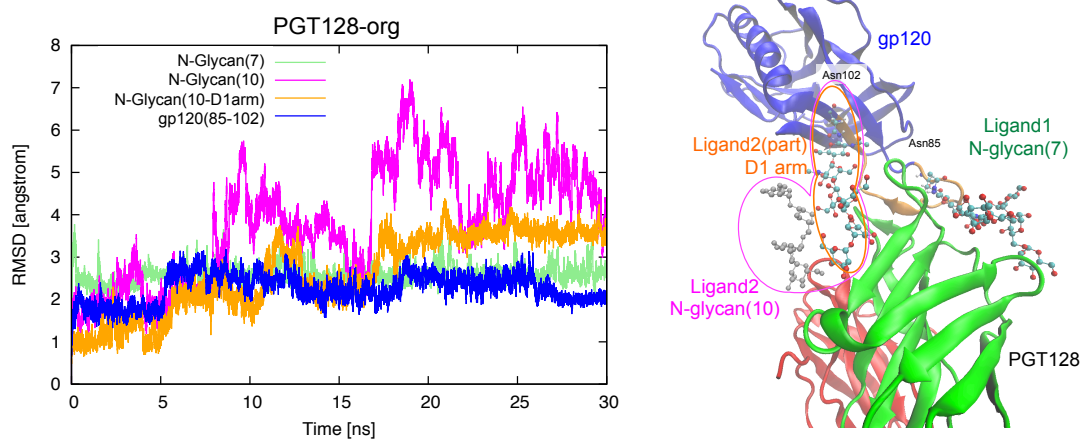


Fig. 2 PGT128-gp120 複合体の部分構造における初期構造からの RMSD

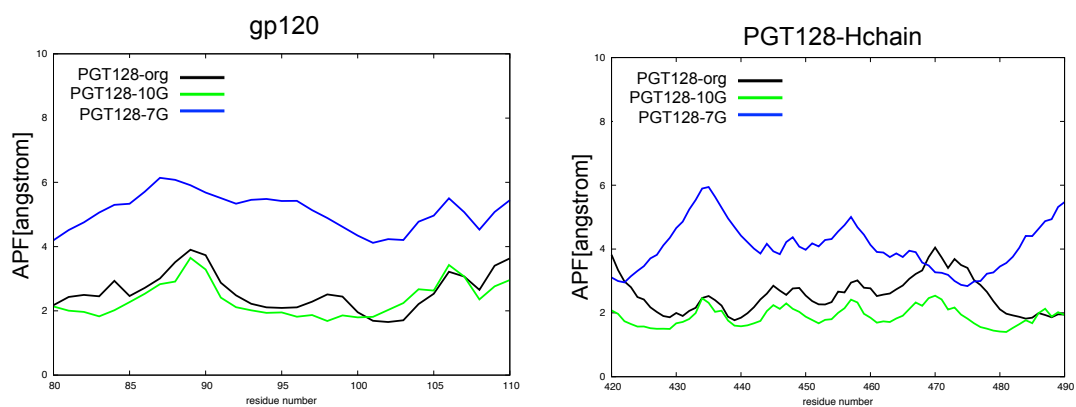


Fig. 3 各モデルの gp120 及び PGT128 抗体 (部分) の平均構造からの揺らぎ

【参考文献】

- [1] L. M. Walker *et al.* (2011) *Nature* **477**, 466-470.
- [2] R. Pejchal *et al.*, (2011) *Science* **334**, 1097-1103.