

フラグメント分子軌道法による HIV-1認識PGT抗体と抗原糖鎖との間の相互作用解析

¹お茶大院人間文化創成科学, ²北里大一般教育

○楠本美侑¹, 能登香², 鷹野景子¹

Interaction Analysis between HIV-1 Antibodies PGT and Variety of Antigen Glycans by Fragment Molecular Orbital Calculations

○Miyu Kusumoto¹, Kaori Ueno-Noto², Keiko Takano¹

¹Department of Chemistry and Biochemistry, Ochanomizu University, Japan




²Department of Chemistry, Kitasato University, Japan

【Abstract】 PGT antibodies recognize a variety of glycan types such as high mannose (Man) type, complex type with three chains, and complex type with two chains and N-acetylneuraminic acids. The binding between glycans and PGT antibodies were systematically examined by glycan array experiments. The objective of the present study is to clarify quantitatively the effect of the residues by changing glycans and the difference of binding modes among PGT antibodies. The interaction between these glycans and PGT 121, 128, 151 family antibodies were analyzed by FMO-MP2/6-31G(d) level calculation and PIEDA analysis that decompose the total energy into components. The order of calculated total interaction energies between high Man type glycan consist of eight mannoses and antibodies belong to PGT121 family (PGT122, 124), PGT128 family (PGT127, 128) were consistent with the one shown with glycan array experiments. Electrostatic interaction was dominant and a number of hydrogen bonds correlated with the total energies. Dispersion interactions by hydrophobic residues also played roles in the binding.

【序】 PGT 抗体は免疫不全ウイルス(HIV-1)に対する活性の高い広域中和抗体であり[1], HIV-1 表面アスパラギン(N)に結合した糖鎖を認識する。実験では様々な型の糖鎖と PGT 抗体との結合性について系統的に明らかにされている。

本研究では三種の抗原糖鎖(高マンノース(Man)型, 3本鎖複合型, N-アセチルノイラミン酸(シアル酸)を含む2本鎖複合型(Table 1))と, 三種の抗体ファミリー (PGT121, 128, 151 (Table 2))に着目した。高 Man 型糖鎖と PGT 抗体との結合性は PGT128 ファミリーが最も強い[1-3]。なかでも PGT128 抗体は, 相同性 95%以上の PGT127 よりも高 Man 型糖鎖に強く結合する。PGT121 ファミリーの抗体については, PGT122 は高 Man 型よりシアル酸を含む2本鎖複合型糖鎖と強く結合する[4-6]。PGT124 では HIV-1 表面の N332 に結合した高 Man 型糖鎖のみと結合すること, パラトープアミノ酸各残基の中和活性の定性的な大きさが明らかである[3,7]。ただし PGT122 と PGT124 とでどちらがより高 Man 型糖鎖を強く認識するのかわかっていない。3本鎖複合型, シアル酸を含む2本鎖複合型糖鎖についてはそれぞれ PGT151,

Table 1. The result of glycan array experiment on PGT antibodies.

文献	糖鎖の型	相対蛍光強度(RFU)の強弱
[1]		PGT128 >> PGT127
[2]		PGT128 >> (PGT121, PGT151)
		PGT151 >> (PGT121, PGT128)
		PGT121 >> (PGT128, PGT151)

● : マンノース ■ : N-アセチルグルコサミン
● : ガラクトース ◆ : N-アセチルノイラミン酸

Table 2. PGT families and included antibodies.

Family	Antibody
PGT121 family	PGT121, 122, 124
PGT128 family	PGT127, 128
PGT151 family	PGT151

PGT121 との結合が強い[2]。本研究では PGT121, 128, 151 の 3 つのファミリーに属する Table 2 の抗体について、抗原の各糖と抗体アミノ酸残基との間の各種相互作用エネルギー値から各残基の影響の大きさを定量的に明らかにして、抗体やファミリーごとの糖鎖との結合様式の違いを見出すことを目的とした。

【計算方法】 PGT121, 122, 124, 127, 128, 151 と糖鎖との複合体結晶構造(4JY4, 4TVP, 5T3S, 3TWC, 3TV3, 4NUG)を用いて、pH=7.0, 300K で水素付加を行った。報告されていない複合体はドッキングシミュレーション[8]により得た。アミノ酸残基、単糖ごとにフラグメント分割した FMO-MP2/6-31G(d)気相計算により抗体-糖鎖間全相互作用エネルギーE(Total)を求め、PIEDA 解析により E(Total)を静電 E(ES), 交換反発 E(EX), 電荷移動 E(CT+mix), 分散 E(DI)の 4 種の成分に分割した。

【結果・考察】 PGT121 ファミリー(PGT122, PGT124), PGT128 ファミリー(PGT127, PGT128)の 4 つの抗体と高 Man 型の Man8 糖鎖[1]との相互作用解析の結果を Table 3 および Fig. 1 に示す。抗体-Man8 糖鎖との全相互作用エネルギー(kcal/mol)は水素結合の本数と相関があり、その大きさは、PGT128 (-218.7) < PGT127 (-206.5) < PGT124 (-134.9) < PGT122 (-86.2)の順で、先行研究における結合の安定性の順序と一致した。PGT 抗体と Man8 糖鎖との間は電荷をもつ抗体アミノ酸による静電相互作用が最も支配的であるが、1 つの抗体アミノ酸が電荷移動や分散など糖鎖と多様な相互作用をもつことも安定化に重要であった。2 つの PGT 抗体ファミリーにおける違いは、PGT128 ファミリーでは水素結合及び静電相互作用に加え、Trp 残基の CH- π 分散相互作用が特徴的であった。ファミリー内の抗体の違いは、PGT128 ファミリーでは CDR H2 領域の電荷をもつアミノ酸残基と Man の O 原子との静電的な反発や安定化、分散相互作用から生じることが明らかになった。PGT121 ファミリーにおいては、PGT124 は Man と Ile-L66B の主鎖が水素結合を形成すると同時に側鎖が分散相互作用に寄与して 2 つの糖を安定化させるが、PGT122 で対応する残基 Ser-L30 は Man と水酸基同士の静電反発により不安定化していた。複合型糖鎖については、当日詳細を発表する。

Table 3. Total interaction energies E(Total)[kcal/mol] and the number of hydrogen bonds (≥ 2 kcal/mol) between Man8 glycan and PGT antibodies.

ファミリー	PGT128 ファミリー		PGT121 ファミリー	
抗体	PGT128	PGT127	PGT124	PGT122
E(Total) [kcal/mol]	-218.7	-206.5	-134.9	-86.2
水素結合本数	8	6	4	0

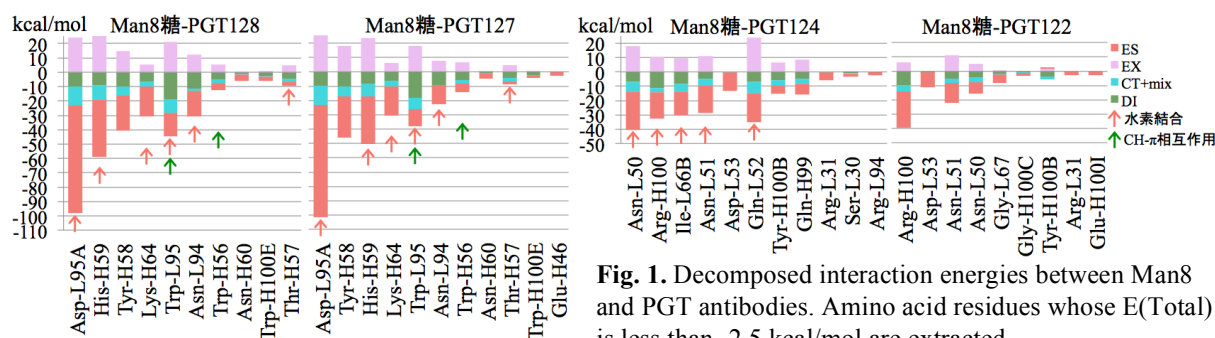


Fig. 1. Decomposed interaction energies between Man8 and PGT antibodies. Amino acid residues whose E(Total) is less than -2.5 kcal/mol are extracted.

【参考文献】 [1] L. M. Walker *et al.*, *Nature*, **477**, 466 (2011). [2] E. Falkowska *et al.*, *Immunity*, **40**, 657 (2014). [3] F. Garcés *et al.*, *Cell*, **159**, 69 (2014). [4] L.Cao *et al.*, *Nature Commun.*, **8**:14954, 1 (2017). [5] M. Pancera *et al.*, *Nature*, **514**, 455 (2014). [6] H. Monquet *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E3268 (2012). [7] J.-P. Julien *et al.*, *Immunol. Rev.* 2012, **250**, 180 (2012). [8] C. R. Corbeil *et al.*, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **26**, 775 (2012).