

## 分子動力学計算による抗原と抗体の結合過程の研究

<sup>1</sup>東大先端研  
○山下雄史<sup>1</sup>, 高松 佑一郎<sup>1</sup>

### A molecular dynamics study on the binding process of antigen and antibody

○Takefumi Yamashita<sup>1</sup>, Yuichiro Takamatsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Japan

**【Abstract】** The recent advancement of computational technologies, symbolized by the K computer, enables us to conduct various challenging researches. In this work, we have investigated the complex formation process of an antigen and its antibody with the molecular dynamics (MD) simulation. In the MD simulations, it is difficult to observe the formation process of the experimentally measured complex, mainly because the MD time scale is much shorter than the real system. Here, to observe the complex formation, many MD simulations were conducted. Consequently, we sampled several correct complex formation events and found that the correct complex is energetically lower than most of the other complexes. Furthermore, we addressed the effect of electrostatic interaction on the binding event with the N32<sup>L</sup>D mutein. These results will be useful information in the antibody drug development.

**【序】** 現在、抗体は抗原への高い親和性と特異性により、がんを始めとする多くの難病の治療薬として期待されている。タンパク質抗原との相互作用は、分子認識という観点において、細胞内でのシグナル伝達ネットワークの基盤ともなるタンパク質-タンパク質相互作用(PPI)とも共通の問題を有しており、抗体の抗原認識の研究はますます重要なものになっている。

実験技術の面では、X線結晶構造解析が普及してきたこともあり、複合体の3次元構造が分かるようになってきている。さらには、熱力学的測定によって、解離定数や結合自由エネルギーとして抗原-抗体間の相互作用を特徴づけることも可能になっている。しかしながら、抗原と抗体が結晶構造に見られる安定な複合体をどのように形成するのかという疑問には答えられていない。

本研究では、こうした分子ダイナミクスの問題に、分子動力学(MD)シミュレーションを用いて挑戦する。MDシミュレーションは、計算機の演算能力の向上に伴い、生体分子への応用が活発になってきている技術である[1,2]。また、力場モデルの高精度化に伴い、シミュレーションの信頼性も向上してきている[3]。本研究では、こうした技術を駆使して、結合過程初期の様子を明らかにすることを目標とする。

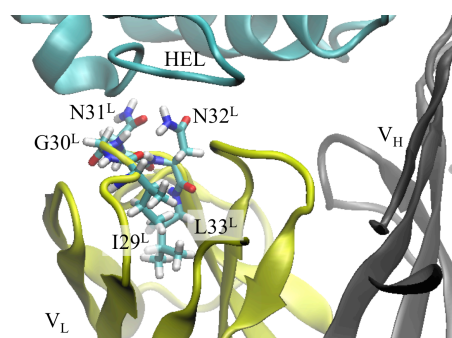


Fig.1: 抗原と抗体の界面

【方法】本研究では、スーパーコンピュータ「京」を用いて、大規模な MD シミュレーションを実施した。抗原と抗体が適切に結合する現象を可能な限り多くサンプルするため、多数の MD シミュレーションを解離状態から走らせる。抗原には卵白リゾチーム(HEL)を用い、抗体には HyHEL-10 の可変領域断片(Fv)を用いる。水には TIP3P モデルを用い、タンパク質には改良版の Amber 力場 (FUJI) を使った。さらに、変異の効果を考えるために、N32<sup>L</sup>D 変異体[4]の計算もおこなった。この変異においては抗体の電荷が変わるので、静電相互作用の違いによる影響も議論できると期待される。

【結果・考察】多数の MD シミュレーションを実施した結果、多くの MD シミュレーションにおいては non-native な形状の複合体を形成したが、いくつかの MD シミュレーションでは native な複合体構造が形成されていた。典型的な 1 つの MD シミュレーションでは、一旦、L-RMSD の値で結晶構造より 0.5 nm 離れた構造で会合し、その後安定化が起こり L-RMSD で 0.2 nm まで結晶構造に近づくというプロセスを取る。この安定化プロセスの中では Asn32<sup>L</sup> 側鎖がコンフォメーションを変え新しい水素結合ネットワークを構築していることが分かった。これは、Asn32<sup>L</sup> の Ala 置換や Asp 置換が親和性の低下を引き起こすという実験結果[4]とも矛盾しない。

実際に、N32<sup>L</sup>D 変異体では、会合は野生型(WT)よりも効率的に起こっている。このこと自体は、正電荷を持つ抗原に対してより強く負電荷を帯びた抗体が効率的に引き寄せられるのは物理的に不思議ではない。したがって、親和性の低下を説明するには解離を起こしにくくするメカニズムが必要である。その 1 つの要因として、Asn32<sup>L</sup> のコンフォメーション変化が重要であると考えられる。

さらに、本計算で得られた non-native な複合体構造のほとんどは、native な複合体よりも相互作用エネルギーが高いことが示された。このことは、分子シミュレーションのエネルギー的解析によってもある程度はタンパク質複合体の構造を予測できることを意味する。

本研究のように、MD シミュレーションにより、抗原抗体複合体の構造やダイナミクスが得られるようになってきた。また、界面でのアミノ酸残基の性質も MD シミュレーションにより明らかにできるようになってきた[5]。こうしたことから、近い将来、大規模分子シミュレーションが抗体医薬品開発にとって有効なツールの 1 つになっていくと期待される。

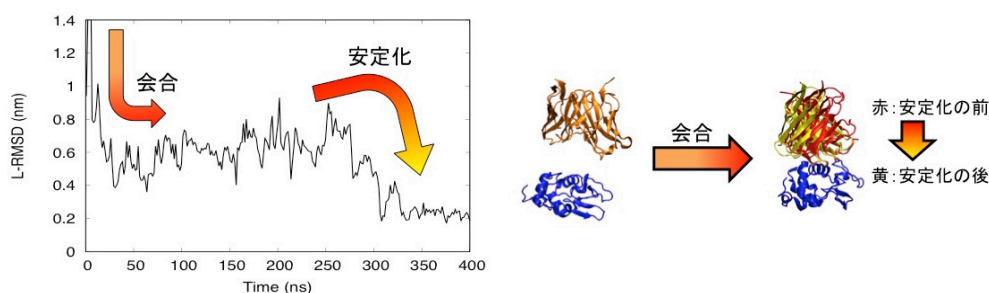


Fig. 2: 抗原抗体の結合プロセス

#### 【参考文献】

- [1] T. Yamashita *et al.* Chem. Pharm. Bull. **63**, 147 (2015).
- [2] T. Sakano, M. I. Mahamood, T. Yamashita, H. Fujitani, Biophys. Physicobiol. **13**, 181 (2016).
- [3] T. Yamashita, H. Fujitani, Chem. Phys. Lett., **609**, 50 (2014).
- [4] A. Yokota *et al.*, J. Biol. Chem., **278**, 5410 (2003).
- [5] 岡島, 山下, 第11回分子科学討論会, 4P110 (2017).