

分子動力学計算による抗原抗体界面環境の 塩橋安定性への効果に関する研究

¹東大院総合文化, ²東大先端研

○岡島 亮^{1,2}, 山下 雄史²

Antigen-Antibody Interface Effect on Salt Bridge Stability: A Molecular Dynamics Study

○Ryo Okajima^{1,2}, Takehumi Yamashita²

¹ Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, Japan

² Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Japan

【Abstract】 Antibodies specifically and strongly bind to antigens, finally eliminating the antigens from the body. The antigen-antibody interaction can be partly understood by the complex structure. For example, a salt bridge formed between antigen and antibody indicates that a coulomb interaction strengthens the antigen-antibody binding. However, the X-ray crystal structure of the complex might be significantly different from the structure in water or cell. To eliminate the artifact induced by the crystal field, it is effective to use the molecular dynamics (MD) simulation. In this study, we analyzed the stability of two salt bridges located in the interface between hen egg white lysozyme (HEL) and its antibody, HyHEL-10. The MD simulations showed that the stability of the Lys97^Y-Asp32^H salt bridge is stable in water, but the Lys97^Y-Asp99^H salt bridge is unstable. Furthermore, we constructed several reduced models consisting of a few amino acids to investigate the stability of the salt bridge. We found that four amino acids around these salt bridges are needed at least to explain the stability observed in the antigen-antibody complex.

【序】 抗体は異物(抗原)と特異的かつ親和的に結合し、最終的に体内から排除される。そのため、抗体の抗原認識課程は免疫機構における重要な素過程であると考えられる。抗原抗体間に働く相互作用は、X線結晶構造解析によって得られる複合体構造から理解される。例えば、hen egg white lysozyme (HEL)とその抗体 HyHEL-10との界面には塩橋が形成されている(Fig. 1)。塩橋は、強い静電相互作用によって形成された構造であり、抗原抗体間の結合を強める役割がある[1]。しかしながら、X線結晶構造解析では生体中(水中)での構造を知ることは難しい。一方、分子動力学(MD)シミュレーションでは水中での構造やダイナミクスを知ることができる。また、主鎖構造を特定の構造に束縛するなどの仮想的な条件を与えた状態でシミュレーションを行うことで、与えた条件の変化による結果の変化を観測することが可能である。本研究ではMDシミュレーションを用いて、水中での抗原抗体界面の塩橋の安定性に対して界面環境の及ぼす効果について研究する。

【方法】 本研究では、HyHEL-10/HEL 複合体の界面に形成される塩橋に着目し、水中での構造安定性を MD シミュレーションにより解析した。さらに、少数アミノ酸から成る様々な縮約モデル系を構築し、塩橋の安定性がどのような要因からなっているのかを調べた。この縮約モデル系では、HyHEL-10/HEL 複合体の界面環境を部分的に再現するため、アミノ酸の主鎖構造を、水中で十分に平衡化させた HyHEL-10/HEL 複合体の構造に束縛した。また、HyHEL-10/HEL 中で塩橋を形成している Lys と Asp だけでなく、これらの残基と強く相互作用している周囲のアミノ酸残基も加えた縮約モデルを作成した。塩橋の構造安定性を調べる指標としては、MD シミュレーション中で塩橋が形成している時間割合を用いた。

【結果・考察】 結晶構造中の HyHEL-10/HEL 複合体の界面には、Lys97^Y-Asp32^H と Lys97^Y-Asp99^H の二つの塩橋が存在した。MD シミュレーションの結果、この二つの塩橋の一方、Lys97^Y-Asp32^H は水中でも安定であるが、Lys97^Y-Asp99^H は水中では不安定であることが分かった(Fig. 2)。Lys と Asp のみが水中に存在するモデル系を構築し、主鎖構造を束縛しながら MD シミュレーションを行ったが、抗原抗体複合体における塩橋安定性は再現されなかった。そのため、抗原抗体複合体における塩橋安定性を決定する要因は、Lys と Asp の構造だけでは説明することができないことが分かった。塩橋周囲の界面環境の効果を調べるため、塩橋を形成する Lys と Asp に強い相互作用を及ぼすアミノ酸残基を含む縮約モデル系を検討した。その結果、4 つのアミノ酸 (Lys49^L、Tyr33^H、Asn97^H、Trp98^H) を加え、その主鎖構造と Tyr33^H と Trp98^H の側鎖を束縛したモデル系において、複合体の塩橋の安定性が再現された。これらの結果により、抗原抗体界面での塩橋の安定性を説明するには、塩橋周辺の界面環境による効果が重要であることが分かった。

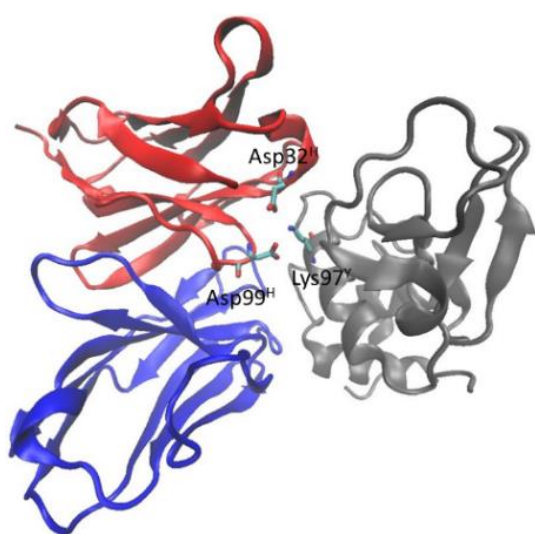


Fig. 1. HyHEL-10/HEL complex structure.

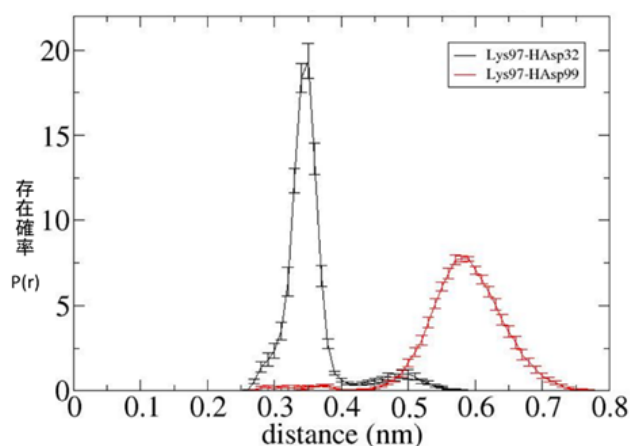


Fig. 2. Distribution of distance between NH₃ part of Lys and CO₂ part of Asp.

【参考文献】

[1] K. Tsumoto *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 271, 32612 (1996).