

ヒト免疫不全ウイルス上のシアル酸を有する抗原糖鎖 に対する中和抗体の親和性比較

北里大一般教育

○能登 香

Comparison study of affinities for a sialylated glycan among HIV-1 neutralizing antibodies

○Kaori Ueno-Noto

College of Liberal Arts and Sciences, Kitasato University, Japan

【Abstract】 Human PGT antibodies are one of the broadly neutralizing antibodies to human immunodeficiency virus (HIV-1) and bind directly to high mannose N-glycans of the glycoprotein on HIV-1. PGT antibodies have also been shown to recognize a two-chain complex type sialylated glycan, and the affinities between them have been systematically examined by glycan array experiments. In order to elucidate the details of the recognition mechanism of the antibodies against the glycan as basic knowledge on vaccine development, molecular dynamics simulations were performed with the complexes of the glycan and three antibodies (PGT121,128 and 151). The dynamics of the complexes were analyzed and obtained binding free energies between the glycan and antibodies agreed well with the experimental affinities. Details of the interaction between the glycan and the antibodies will be presented at the conference.

【序】 ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)に対して活性の高い広域中和抗体である PGT 抗体は、一般的に HIV-1 表面の糖タンパク質のアスパラギンに結合した高マンノース型の N 結合型糖鎖を認識する[1]. これらの抗体は、シアル酸 (N-アセチルノイラミン酸, NeuAc) を含む 2 本鎖複合型糖鎖 (Fig. 1) にも結合することが報告され、その親和性は抗体間で異なり、PGT121 抗体, PGT151 抗体の順に親和性が強く、PGT128 抗体とはほとんど結合しないことが実験的に示されている (Fig. 2) [2,3]. この抗体と糖鎖間の結合の違いの要因を明らかにするため、シアル酸含有複合型糖鎖と、三種の抗体 (PGT121, 128, 151) 間相互作用を計算化学に基づく手法により比較解析した.

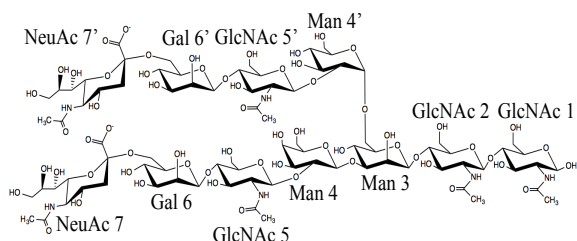


Fig.1 The two-chain complex type sialylated glycan.

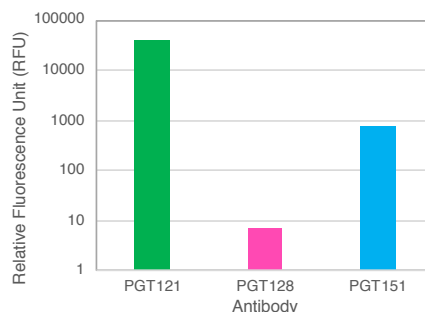


Fig.2 Affinities of PGT antibodies against the two-chain complex type sialylated glycan shown by glycan array experiments. [2]

【計算方法】 シアル酸含有複合型糖鎖が PGT121 抗体に結合する複合体の結晶構造 (PDB ID:4JY4, Fig. 3) [4]を鋳型として, 別の糖鎖と結合する PGT128 及び PGT151 抗体の複合体結晶構造 (PDB ID:3TV3, 4NUG) [5,6]を使い, ドッキングシミュレーション[7]によって, これらの抗体とシアル酸含有複合型糖鎖の複合体構造を得た. pH=7.0, 300K で水素付加した後, これらの構造を出発構造にして, それぞれ 50 ns の分子動力学 (MD) シミュレーションを PARM99, GLYCAM06j の力場を用いてプログラム AMBER16 で行った. 認識部位における糖鎖構造の変化や複合体のダイナミクスを解析し, 結合自由エネルギーを求め, 実験結果と比較した.

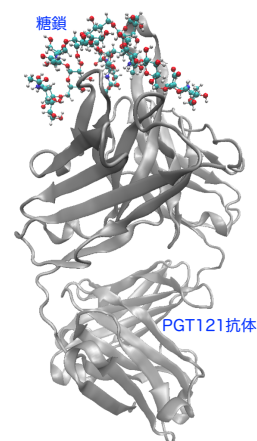


Fig.3 The crystal structure of complex of PGT121 antibody and a sialylated glycan (PDB ID: 4JY4) [2]

【結果・考察】 シアル酸含有複合型糖鎖と PGT121, PGT128, PGT151 抗体の複合体の MD シミュレーションにおいて, どの複合体においても糖鎖は各抗体との結合を保持していた. Fig.4 に各複合体における糖鎖構造の出発構造に対する RMSD の時間変化を示す. PGT121 と PGT151 抗体との複合体では糖鎖構造が安定して結合しているのに比べ, PGT128 抗体では, 非常に糖鎖構造の揺らぎが大きいことが明らかになった. 糖鎖リガンドの結合自由エネルギーを MM-GBSA 法及び基準振動モード解析で算出した結果を Table 1 に示す. 結合自由エネルギーは, PGT121 (-11.3 kcal/mol) < PGT151 (-9.2 kcal/mol) < PGT128 (7.4 kcal/mol)の順になり, 先行研究における結合の安定性の順序と一致した. 当日相互作用の詳細を発表する.

Table 1. Binding free energy and its component energies between the sialylated glycan and PGT antibodies (kcal/mol).

Antibody	ΔG_{bind}	ΔH	$-T\Delta S$
PGT121	-11.3 ± 12.2	-64.8	-53.5
PGT128	7.4 ± 7.1	-42.9	-42.3
PGT151	-9.2 ± 7.3	-68.2	-59.0

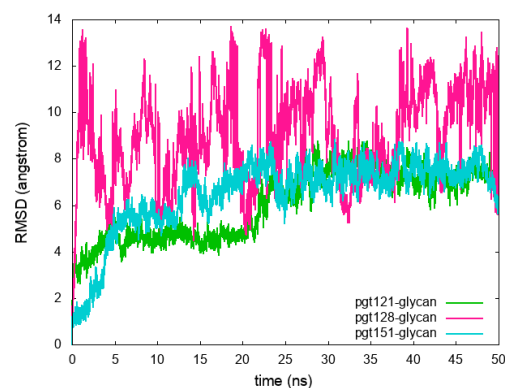


Fig. 4 RMSD values of the glycan from the starting structure in PGT121 (green), and PGT128 (cyan) complexes.

【参考文献】

- [1] L. M. Walker *et al.*, *Nature*, **477**, 466 (2011).
- [2] E. Falkowska *et al.*, *Immunity*, **40**, 657 (2014).
- [3] H. Monquet *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E3268 (2012).
- [4] J. P. Julien, *et al.*, *PLoS Pathog.*, **9**, e1003342 (2013).
- [5] Pejchal *et al.*, *Science* **334**, 1097 (2011).
- [6] C. Blattner *et al.*, *Immunity* **40**, 669 (2014).
- [7] C. R. Corbeil *et al.*, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **26**, 775 (2012).