

分子動力学計算を用いた抗原抗体界面に存在する 塩橋の安定性を決定する要因の研究

¹東大院総合, ²東大先端研

○岡島亮^{1, 2}, 平岡秀一¹, 山下雄史²

A molecular dynamics study on factors that determine the stability of the salt bridge located in the antigen-antibody interface.

○Ryo Okajima^{1,2}, Shuichi Hiraoka¹, Takehumi Yamashita²

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

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

【Abstract】 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, it is difficult to determine the structure in water or cell by the X-ray crystal structure analysis. On the other hand, the molecular dynamics (MD) simulation is able to analyze the structure and dynamics in the water. 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. Then, we examined what decide these stabilities by constructing several reduced models consisting of a few amino acids. 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 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、結合された抗原は最終的に体内から排除される。そのため、抗体による免疫機構において、抗体の抗原認識過程は重要であると考えられる。抗原抗体複合体の構造は X 線結晶構造解析によって得られ、この構造から抗原抗体間に働く相互作用は見いだせる。例えば、hen egg white lysozyme (HEL)とその抗体 HyHEL-10 との界面には二つの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、主鎖の原子の座標を特定の座標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、特定条件下でのサンプリングができる。本研究では、MD シミュレーションを用いて、水中での HyHEL-10 / HEL 抗原抗体界面の塩橋の安定性を調べる。そして、どのような要因によって、この安定性が成り立つのかを調べる。

【方法】 本研究では、HyHEL-10/HEL 複合体の水中の系を MD シミュレーションによって計算した。Lys と Asp 間で形成する塩橋について、Lys 側鎖の-NH₃ と Asp 側鎖の-CO₂ 間の最近接距離が 2.5 Å 以内であれば形成されていると定義し、HyHEL-10/HEL 複合体界面に存在する塩橋の安定性を調べた。さらに、塩橋を形成しているアミノ酸とその周囲の数アミノ酸を抜き出し、その主鎖の原子の座標を複合体中における座標

に束縛することで、部分的に HyHEL-10/HEL 複合体の界面環境を再現した縮約モデル系を構築した。含めるアミノ酸を変えて複数の縮約モデル系を構築し、それぞれの系での塩橋の安定性と、塩橋を形成するアミノ酸の側鎖に及ぼす相互作用を調べることで、塩橋の安定性を決める要因を調べた。

【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)。塩橋を形成するアミノ酸のみが水中に存在するモデル系を構築し、主鎖の原子の座標を束縛しながら 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説明するには、塩橋周囲の環境が必要であることがわかった。塩橋周囲の界面環境の効果を調べるため、塩橋を形成するアミノ酸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、その主鎖の原子と Tyr33^H と Trp98^H の側鎖の原子の座標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。

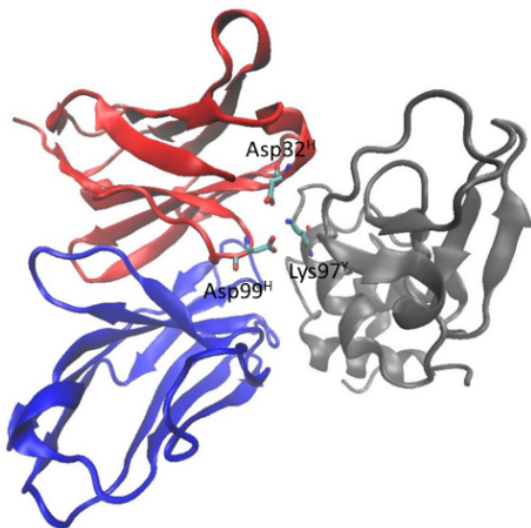


Fig. 1. HyHEL-10/HEL complex structure.

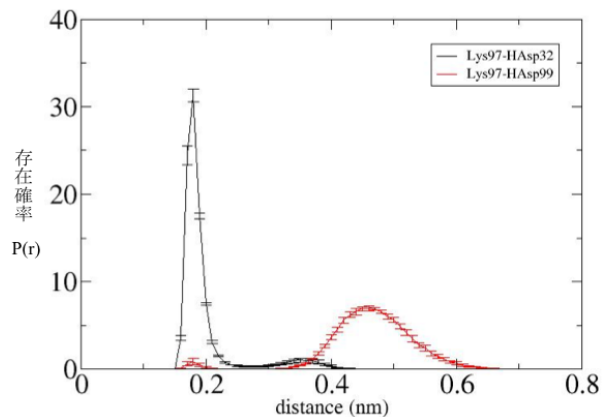


Fig. 2. Distribution of minimum distance between NH₃ part of Lys and CO₂ part of Asp.

【参考文献】

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