

# 抗原・抗体の結合 MD シミュレーション

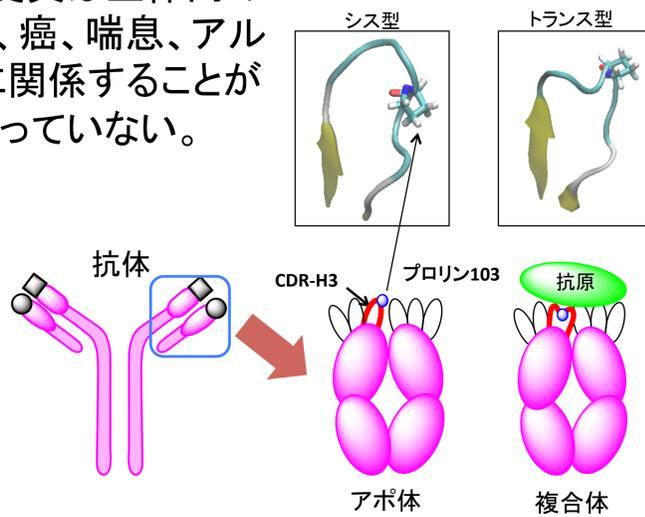
H P C I 戦略プログラム 分野

1

## ◆概要

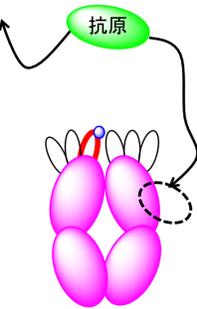
プロリンのシス・トランス立体構造変異は生体内のシグナル伝達に重要な役割を果たし、癌、喘息、アルツハイマー病のような数多くの病気に関係することが知られるがメカニズムはまだよくわかっていない。

がん抗体9E5は抗原認識に非常に重要な部位(CDR-H3ループ)にプロリンを持つ。X線結晶構造解析から、このプロリンの立体構造が抗原との複合体とアポ体(抗原が非結合)とでは異なることが明らかになっている。アポ体ではシス型で、複合体ではトランス型である。



我々はこのプロリンがどのようにシス型からトランス型へ変異を起こすのか調べるために、まず、抗原と9E5抗体(アポ体)との結合構造を得るため「京」を用いて約1000本200nsの結合MDシミュレーションを行った。

その結果から、9E5アポ体と抗原の(準)安定な結合構造が得られ、結合過程が明らかになった。

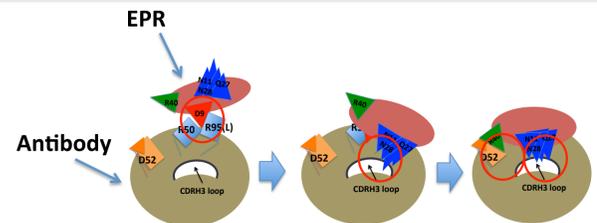


## ◆「京」で得られた成果

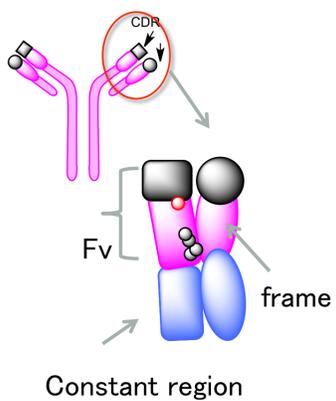
### 差し替え部分

#### Bound part of antibody

初めは抗原がCDR、特にK59やK57に結合する割合が大きい。



抗原のR40は最後に抗体に結合するが、安定な結合構造の鍵となっている。



(%)	First contact	200ns
CDR	69.9	47.3
Frame	22.4	50.3
Constant Region	16.2	34.9
Fv	84.2	60.8
Not bind	2.8	17.5

- ・結合、解離を繰り返し200ns後にはCDR以外の領域にも数多く結合する。
- ・多くは5ns以内に最初のコンタクトが見られ、11%の系ではひとたび抗体に結合するとその後200nsまで結合を維持し、3%の系では200nsまで結合は見られない。
- ・界面に挟まれた動きにくい水が結合過程において重要な役割を果たしている。
- ・水分子がプロリン103の二面角変化のきっかけになっている。

## ◆「京」の活用

ニュートンの運動方程式を時間に対する差分法で解いて系の軌跡(トラジェクトリ)を求める分子動力学(Molecular Dynamics, MD)シミュレーションを「京」を用いて200ナノ秒の計算を1000本行った。全計算時間は200マイクロ秒になり、通常のMDシミュレーションの**100倍**の規模の計算を行うことが出来た。

## ◆将来の展望

薬などのリガンドと病気の標的タンパク質との結合構造情報は創薬開発において非常に重要だが、大規模な結合MDシミュレーションを行うことにより、結合構造情報の無い系においても安定な結合構造が得られる可能性が出てきた。

シス・トランス立体構造変異のメカニズムの全容が明らかになり、新しい創薬のデザインに役立つかもしれない。