

分子動力学計算による抗iPS細胞抗体と糖鎖リガンドの相互作用の同定

東北医科薬科大学 薬学部 大野 詩歩



様々な生命現象を担う糖鎖

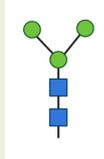
代表的な生体分子



タンパク質
酵素として化学反応を触媒
細胞内の情報伝達
細胞骨格を形成



核酸
遺伝子や遺伝情報の保持
転写、タンパク質の合成
遺伝情報伝達



糖鎖

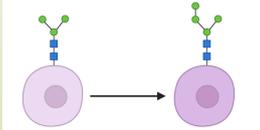


糖鎖認識分子による認識シグナルとして機能する。



糖鎖はタンパク質の高次構造の構築、安定性の向上に関与する。

STEP1 STEP2



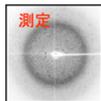
細胞の糖鎖修飾は分化や成熟、活性化とともに起こる。そのため未分化の細胞に特異的に発現する糖鎖も存在する。

がん化する可能性がある未分化iPS細胞に存在する糖鎖は抗体の標的として機能することも期待されている。

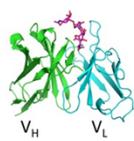
抗体とリガンドの解析の問題点

抗体-糖鎖の相互作用様式を調べるためには、主にX線結晶構造解析※が用いられる。
(※結晶中のタンパク質やリガンドの位置を特定し、三次元的な構造を明らかにする手法。)

タンパク質+糖鎖の結晶



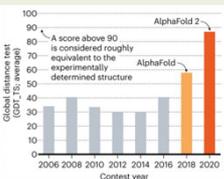
解析



- ①結晶が得られない
- ②低分解能
- ③電子密度が低い
- ④時間的コストがかかる

計算化学的に抗体-糖鎖複合体モデルを得ることに挑戦する。

計算化学で抗体-糖鎖の複合体が得られるのか？



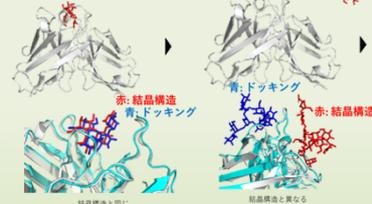
近年、人工知能による分子モデリング (Alpha Fold) やリガンド探索システム (AlphaFill) の発展により生物学分野において未知だった生体分子及びその機能が明らかにされている。

Jumper et al., *Nature* 2021
Nature 588, 203-204 2020

しかし、人工知能による分子モデリング AlphaFold は抗体-糖鎖複合体は得られない。AlphaFill は、低分子は補完できるが糖鎖などは適さない。 Hekkelman et al., *Nature Methods*, 20, 205-213, 2023

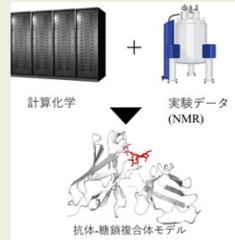
既知の抗体-糖鎖複合体のドッキングシミュレーション

既知の抗体-糖鎖複合体を再度ドッキングさせ、ドッキングの精度を判定する。

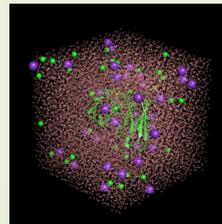


結晶構造の糖鎖と同じ向き・位置にあったものは約70% → 残りの30%を補うには？

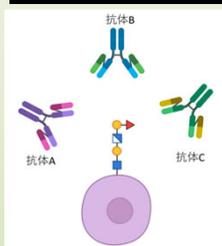
実験データとスーパーコンピューターを使用し、抗体-糖鎖複合体のモデルを得る



さらに精度が良いモデルを得るため、実験データ(核磁気共鳴(NMR※)装置)を組み込み、分子動力学計算による最適化を行う。(※NMRは磁場を用いて生体分子の立体構造や運動性・相互作用の解析を行うことができる。)



分子動力学計算は生体分子の折りたたみ過程、結合や解離反応のメカニズム、結合部位の相互作用解析、薬剤の結合など、疾患や薬物設計における影響を理解するために使用される。



抗体と糖鎖の親和性の評価には複数の抗体と糖鎖の相互作用様式の比較が必要。

抗体-糖鎖複合体の最適化には1つの抗体-糖鎖複合体ペアにつき128コアで約72時間必要。さらに解析の計算が+αが必要。

この研究課題は高度な演算能力を有したサーバーである東北大学のAOBA-Bの利用が必要になる。

本研究の目標

未分化iPS細胞抗体-糖鎖複合体の相互作用様式を計算化学により解明し、未分化iPS細胞に対する抗体の特異性の向上を目指す。さらに新規抗体のモデリングに貢献する。



MDシミュレーション
動画リンク