

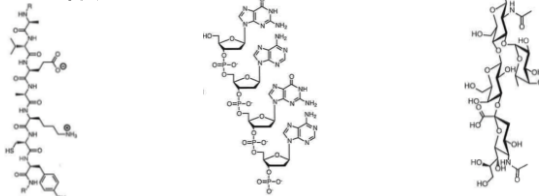


分子動力学計算を用いた 新規未分化iPS細胞抗体デザイン

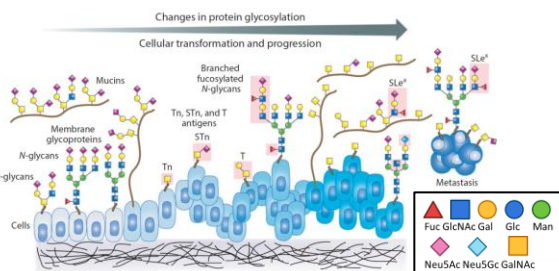
○大野 詩歩¹, 田岡千拓¹, 大内 陽翔¹, 齋藤 祐希¹, 真鍋 法義¹, 湯浅 徳行²,
松崎 祐二², 築地 信³, 川崎 敏祐⁴, 山口 芳樹¹
1東北医薬大、2東京化成工業、3星薬大、4立命館大
mail: s.ohno@tohoku-mpu.ac.jp

背景

代表的な生体分子



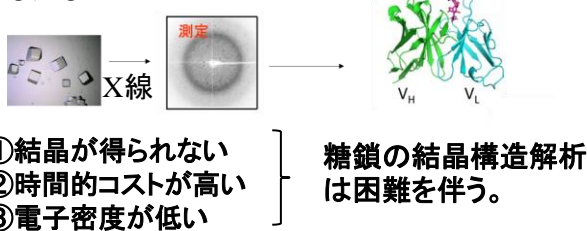
タンパク質 酵素として機能 細胞内の情報伝達
核酸 転写、タンパク質の合成 遺伝情報伝達
糖鎖



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。

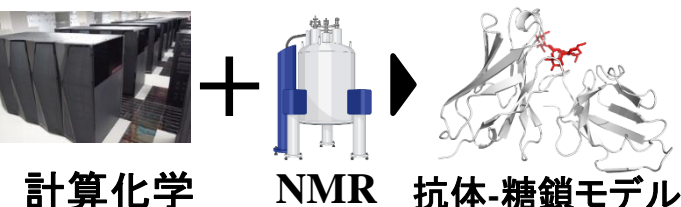


抗体-糖鎖の相互作用様式を調べるためには、主に結晶構造解析が用いられる。しかし...



NMRと計算化学による解析を行う

目的

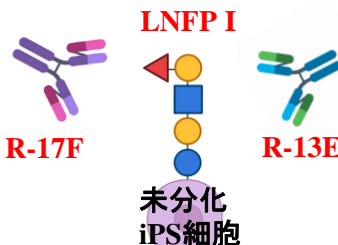


計算化学と実験データ(STD-NMR)を組み合わせ、複数の抗体-糖鎖複合体のモデルを構築・比較し、新規抗体のデザインに貢献する。

方法

発がん性を有する未分化iPS細胞に存在する糖鎖(LNFP I)と、そのLNFP Iを認識し細胞障害活性を示す抗体R-17F、R-13Eの相互作用様式を比較する。

Kawabe et al., *Glycobiology*, 23, 322-336, 2013
Matsumoto et al., *J. Biol. Chem.*, 290, 20071-20085, 2015



配列の異なる2つの抗体をモデリングする。
(モデリングソフト:AlphaFold2)

STD-NMRでLNFP Iの結合部位を解析する。

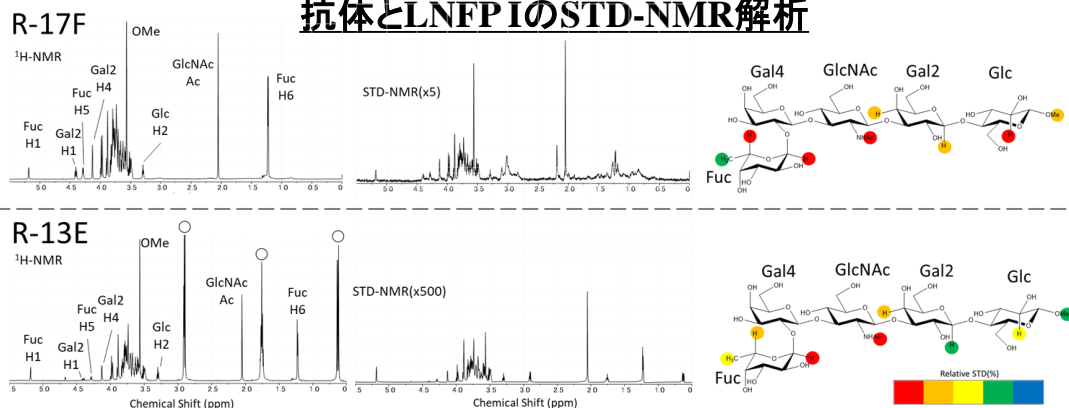
STD-NMRのデータを用いて抗体モデルとLNFP Iのドッキングを行う。
(ドッキングソフトHADDOCK2.4)

複合体の最適化のためMDシミュレーションを行う。
(サーバー:東北大学AOBA-B, 計算ソフト:GENESIS1.7.0)

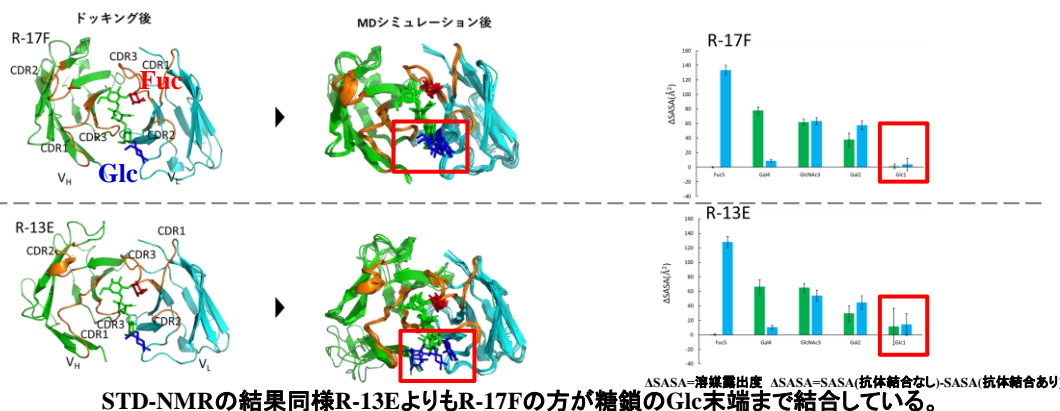
溶媒露出度を算出して抗体側とLNFP I側の結合部位とその寄与度を解析する。

結果

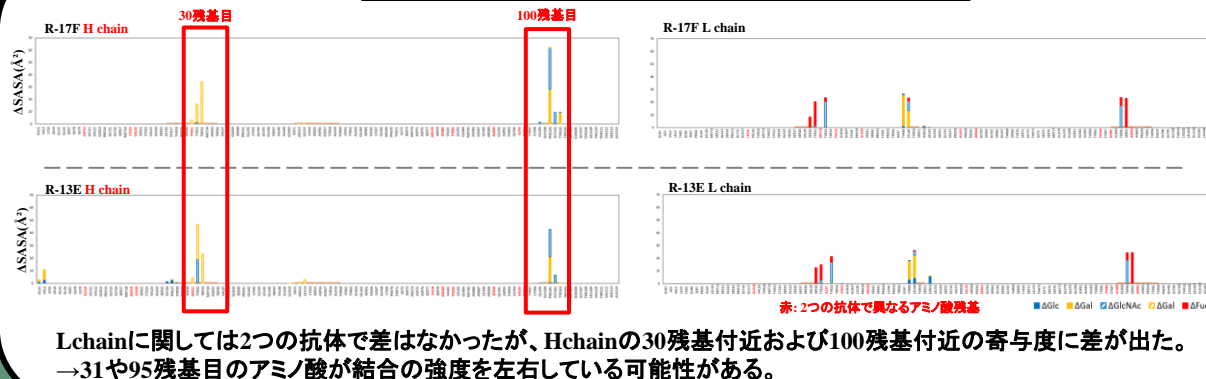
抗体とLNFP IのSTD-NMR解析



各糖残基の抗体への結合の寄与



各アミノ酸残基の抗体への結合の寄与



まとめ・謝辞

抗体-LNFP I複合体の解析において、計算と実験を組み合わせ、新規抗体のデザインに貢献するための手法を確立した。
謝辞: 医薬基盤・健康・栄養研究所 李秀榮先生 東北大学サイバーサイエンスセンターAOBA-B