

TSUBAME 共同利用 令和元年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 抗体の安定性解析のための分子動力学シミュレーション
英文: Molecular dynamics simulation for stability analysis of antibodies

利用課題責任者 石川俊平
Shumpei Ishikawa

所属 東京大学大学院医学系研究科
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
<https://plaza.umin.ac.jp/prm/>

邦文抄録(300 字程度) リンパ球の抗体(免疫グロブリン)は多様な抗原に対応できるよう、同一個体内の各クローンで異なる DNA 配列を持ち多様な構造のものが作られる。抗体の構造多様性の程度を把握するために、立体構造をシミュレーションによって推定することは重要なアプローチのひとつであるが、多くの抗体の配列から構造を推定するには比較的長時間でのシミュレーションが重要であり、そのために多くの計算リソースが必要である。本課題では抗原受容体の結晶構造情報をもとに多くの種類の抗体の構造を分子動力学シミュレーションによって解析し、抗体の構造多様性に関する結果を得た。

英文抄録(100 words 程度) Antibodies produced by each lymphocyte clone within the same individual have different DNA sequences and protein structures, which enables recognizing a variety of antigens. Although simulation-based inference of 3D structures is one of important approaches to understand the structural diversity of antibodies, relatively long simulation is essential for that purpose, which requires high computational resources to infer structures of many antibodies. We analyzed various kinds of antibody structures by MD simulation based on their crystal structure information and obtained the results as to the structural diversity of antibodies.

Keywords: 抗体、立体構造、分子動力学シミュレーション、GROMACS

背景と目的

本課題では抗原受容体の結晶構造情報をもとに多くの種類の抗体の構造を分子動力学シミュレーションによって解析し、抗体の構造多様性を把握することが目的である。シミュレーションの結果を用いることで、抗体の構造だけでなく、各残基間の相互作用を計算することも可能である。これらは各抗体を特徴付ける特徴量であり、将来的に抗体生成モデルの構築に必要な抗体探索空間の次元削減を行うための基盤データとなる。

概要

リンパ球の抗体(免疫グロブリン)は多様な抗原に対応できるよう、同一個体内の各クローンで異なる DNA 配列を持ち多様な構造のものが作られる。抗体の構造多様性の程度を把握するために、立体構造をシミュレーションによって推定することは重要なアプローチのひとつであるが、構造を推定するには比較的長時間でのシミュレーションが重要であり、そのために多くの抗体

の配列の計算には多くのリソースが必要である。本課題では抗原受容体の結晶構造情報をもとに多くの種類の抗体の構造を分子動力学シミュレーションによって解析し、抗体の構造多様性を把握することが目的である。

結果および考察

本課題では実験的に得られた 336 種類の抗体に対して、水中および血中の 2 つの条件下における分子動力学シミュレーションを行った。その後、トラジェクトリファイルから各残基間のクーロン力およびファンデルワールス力の継時的変化を計算した。

ソフトウェアとしてはTSUBAME3.0にデフォルトでインストールされているGROMACS 2019を使用した。1つの抗体をシミュレーションするのに 1/4 ノード(7CPU、1GPU)を用い、1 ステップあたり 2 フェムト秒、計 50,000,000 ステップ 100 ナノ秒のシミュレーションを行った。シミュレーションを行った原子の数は水分子を含

め 50,000~60,000 であり、1つの抗体を 100 ナノ秒シミュレーションするのに約 14 時間かかった。

まとめ、今後の課題

本課題では種々の抗体に対して分子動力学シミュレーションを行い、さらに各残基間の相互作用を計算した。今後は各抗体における相互作用の共通点と相違点について検討を行う。また、これらのデータを用いて抗体探索空間の次元削減、および抗体生成モデルの構築を行う。