

抗体医薬品開発を目指した FMO 法に基づくタンパク質間相互作用解析法の開発と応用

(鹿大院理工¹) ○大園 紘貴¹・石川 岳志¹

Development and application of FMO-based analysis of the electrostatic complementarity of protein-protein interaction toward rational antibody design (¹ *Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University*) ○Hiroki Ozono,¹ Takeshi Ishikawa,¹

Analysis of protein-protein interactions (PPI) is an important issue for development of antibody drugs. Here, we have developed a new method for analyzing PPIs using fragment molecular orbital (FMO) method. In our method, the PPI interface is defined by using the electron density obtained from the FMO calculations, and electrostatic complementarity of the PPI is analyzed by the FMO-based electrostatic potential. As an illustrative example, we analyzed the immune checkpoint molecules (PD-1/PD-L1) and their inhibitors (Nivolumab and Pembrolizumab), by which high affinity and target specificity of inhibitors were clearly shown.

Keywords: *fragment molecular orbital method; protein-protein interaction; immune checkpoint; electrostatic potential; electrostatic complementarity*

抗体医薬品開発において抗体と標的のタンパク質間相互作用(PPI)を詳細に理解することは重要である。しかし、抗体と標的タンパク質の接触面は広く、複雑に相互作用をしているため、従来の計算化学の手法で解析するのは困難である。そこで我々は、フラグメント分子軌道(FMO)法^[1]を利用した新たな PPI 解析法^[2]を開発している。我々の解析法では、まず、複合体を形成する 2 つのタンパク質の電子密度が互いに等しくなる面を接触面とする。次に、接触面における各タンパク質の静電ポテンシャルを可視化する。最後に、可視化された静電ポテンシャルの相補性を定量化することで、接触面における複雑な相互作用を解析する。

本研究では、この解析方法を免疫チェックポイントの PD-1/PD-L1 複合体、及び PD-1 を標的とする抗体医薬品ニボルマブとペンブロリズマブの複合体に応用した。得られた静電ポテンシャルを Fig.1 に示す。これらに対して静電的相補性を定量化した結果、すべての複合体において接触面の約 90%が引力相互作用であり、親和性の高さを反映していると考えられる。又、複雑な静電ポテンシャルが相補的に一致する様は、特異性の高さを反映していると考えられる。

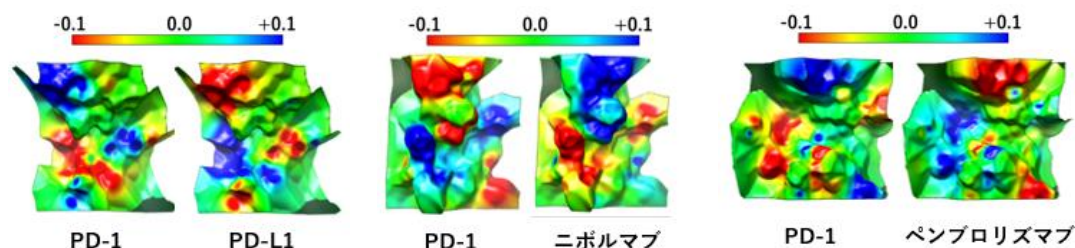


Fig.1 FMO 計算によって得られた接触面における静電ポテンシャル

[1] K. Kitaura, et al., Chem. Phys. Lett., 313 (1999) 701.

[2] T. Ishikawa, Chem. Phys. Lett., 761 (2020) 138103.