

タンパク質—糖鎖間における多価相互作用の理論研究

(北里大一般教育) ○能登 香

A theoretical study on multivalent interaction between a protein and a ligand (*College of Liberal Arts and Sciences, Kitasato University*) ○Kaori Ueno-Noto

Protein—glycan interactions are widespread in biology and play a central role in many important biological events such as bacterial infection. However, monovalent protein—glycan interactions are intrinsically weak. To compensate this limitation, multimeric protein—glycan interactions have been reported. FimH is one of such proteins positioned on the surface of a bacterial fimbrial tip of *E. coli*, that mediates mannose-specific and multivalent binding. To elucidate the glycan recognition mechanism of FimH in a multivalent environment, the interaction between FimH and the glycan and dynamics of the FimH-glycan complex were analyzed theoretically.

Keywords : *glycan recognition, multivalent interaction, adhesin, molecular dynamics, quantum chemical calculation*

生体内で糖鎖が関与する結合の特異性は高い。しかし、個々の糖鎖—タンパク質間の結合力はさほど強くないため、多価で相互作用することが示唆されている。大腸菌の1型線毛の付着因子 FimH アドヘシンは、マンノースに結合するレクチン領域と、線毛に固定するためのピリン領域から成り、細菌感染に不可欠な因子である。マンノース糖鎖の構造の違いによって FimH との親和性が異なり、FimH と糖鎖間には多価結合が関与することや、細胞の解離時にせん断応力が働くことが明らかになっている^{1,2)}。本研究では、FimH の糖鎖結合における認識特異性の定量的解釈に向け、複数の FimH が一つの糖鎖に結合する際に、その親和力がどのように変化するか、計算化学の手法を用いてタンパク質と糖鎖間の相互作用解析を行い、実験結果と比較した。

二つの FimH が一つのオリゴマンノース（マンノース三糖）に結合する複合体構造として、結合状態が異なる二つの結晶構造が報告されている (pdb ID: 6gtv, 6gtw)。これらの結晶構造を出発構造にして、分子動力学シミュレーションを行い、複合体構造のダイナミクスや、溶媒分布の変化を解析した。また、MD シミュレーションのスナップショット構造における FimH と糖鎖間の相互作用エネルギーを量子化学計算により算出し、その違いを詳細に解析した。糖鎖が FimH と1対1で結合する場合、および多価で結合する場合の両者とも、実験から得られている熱力学的データと定性的に一致した。特に、活性部位にあるアスパラギン残基が FimH—糖鎖間の相互作用において重要な役割をすることが明らかになった。このアミノ酸残基に注目した解析結果の詳細は当日報告する。

1) Z. Liu et al., *Nat. Commun.* **2020**, 11, 4321. 2) M. M. Sauer et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 936.