Thesis Title Molecular Design and Prediction of Antibody-Antigen Structure: scFv anti-p17

Author Ms. Panthip Tue-ngeun

Degree Doctor of Philosophy (Chemistry)

Thesis Advisory Committee

Asst. Prof. Dr. Piyarat Nimmanpipug	Advisor
Asst. Prof. Dr. Vannajan Sanghiran Lee	Co-advisor
Assoc. Prof. Dr. Chatchai Tayapiwatana	Co-advisor

ABSTRACT

Molecular docking, molecular dynamics simulations and free energy calculation have been performed to study how the scFv against HIV-1 epitope at the C-terminal on p17 (scFv anti-p17) binds with wild type p17 and its natural mutants and by comparing the calculation with the experimental values from the peptide based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Decomposition of the binding energy into ligand-residue pair interactions shows that important residues such as ASP31, ASN35, TRP50, MET100, LYS101, SER103, TYR104, SER162, ASN169, LEU185, LYS188, ASP190, TRP224, GLN225, HIS228 and LEU229 have favorable binding interactions with five peptides (p17.1, p17.3, p17.7, p17.8, p17.9). The computational alanine scanning has been investigated to determine a specific side chain group of a specific residue in CDRs of scFv anti-p17 plays an important role in bioactivity. And

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

with combination of pairwise decomposition and alanine scanning calculation, the point mutation has been initially selected at the position MET100. Wild-type scFv-p17 was mutated methionine at position 100 to glutamic acid, asparagine, glycine, threonine, lysine, tyrosine, phenylalanine, tryptophan, and valine, respectively. The complex of mutant form (M100G) of scFv-p17 - peptides has the interaction energy more than complex of wild type scFv anti-p17 - peptides. The comparing of ELISA results with molecular docking (CDOCKER) and MM-PBSA between two mutants scFv-p17 (M100G and M100R) and five peptides suggested that the experimental values of M100G have correlation with the calculation results. The insights gained from this study can be helpful in designing more potent antibodies in treating HIV-1.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การออกแบบเชิงโมเลกุล และการทำนายโครงสร้างแอนติบอดี-แอนติเจน: เอสซีเอฟวี แอนติ-พี17

ผู้เขียน นางสาวพันธุ์ทิพย์ ถือเงิน

ปริญญา วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ผศ.ดร. ปิยรัตน์ นิมมานพิภักดิ์	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ผศ.ดร. วรรณจันทร์ แสงหิรัญ ลี	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
รศ.ดร. ชัชชัย ตะยาภิวัฒนา	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

จากการศึกษาผลของการยึดจับระหว่างแอนติบอดี (scFv anti-p17) และแอนติเจน (p17) สายพันธุ์เดิมและที่มีการกลายพันธุ์ได้ตามธรรมชาติด้วยวิธีโมเลคิวลาร์ ดอกกิง, การจำลองพลวัตเชิงโมเลกุลและคำนวณหาพลังงานการยึดเหนี่ยวของโครงสร้าง และเปรียบเทียบผลการคำนวณที่ได้กับค่าจากการทดลอง (อีไลซ่า) โดยจากการหาค่าพลังงานการยึดเหนี่ยวของลิแกนด์กับเรซิดิวของแอนติบอดี พบว่า เรซิดิวที่สำคัญ ได้แก่ ASP31 ASN35 TRP50 MET100 LYS101 SER103 TYR104 SER162 ASN169 LEU185 LYS188 ASP190 TRP224 GLN225 HIS228 และ LEU229 ตามลำดับ ซึ่งสามารถยึดเหนี่ยวได้ดีกับเปปไทด์ทั้ง 5 ชนิด (p17.1, p17.3, p17.7, p17.8, p17.9) จากนั้นใช้วิธี computational alanine scanning คำนวณหาหมู่แทนที่ที่มีความจำเพาะกับเรซิดิวที่สำคัญในบริเวณ CDRs ของแอนติบอดีที่มีความสำคัญต่อฤทธิ์ทางชีวภาพ และประมวลผลที่ได้จากการคำนวณของ pairwise decomposition และ alanine scanning พบว่า ตำแหน่งเรซิดิวสำคัญที่มีผลต่อการกลายพันธุ์คือ เมทไทโอนีนตำแหน่งที่ 100 ของแอนติบอดี โดยได้เปลี่ยนเป็นกรดกลูตามิก แอสพาราจีน ไกลซีน ทรีโอนีน ไลซีน ไทโรซีน ฟีนีลอะลานีน ทริปโตเฟนและวาลีน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตามลำดับ ซึ่งทำให้สารประกอบของแอนติบอดีที่กลายพันธุ์มีพลังงานการยึดเหนี่ยวกับเปปไทด์ที่ดีกว่าแอนติบอดีสายพันธุ์เดิม และเมื่อเปรียบเทียบผลการทดลองของอีไลซ่ากับโมเลคิวลาร์ ดอกกิง และ MM-PBSA ระหว่างแอนติบอดีที่กลายพันธุ์ 2 ชนิด (M100G และ M100R) กับเปปไทด์ 5 ชนิด พบว่าค่าจากการทดลองของ M100G สอดคล้องกับผลจากการคำนวณ จากผลการศึกษานี้สามารถนำมาไปใช้ประโยชน์ในการออกแบบแอนติบอดีในการป้องกันเชื้อเอชไอวี-1 ต่อไปได้

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved