

藤本 拓<sup>1</sup>, 松下 泰雄<sup>1</sup>, 合田 浩明<sup>1</sup>, 広野 修一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北里大薬)

最近、ヒト血清アルブミン (HSA) 溶液中での慣性半径  $R_g$  は  $27.4 \pm 0.35 \text{ \AA}$  であることが報告された。しかし、X線結晶構造 (PDBID:1ao6) から計算される  $R_g$  の値は  $26.5 \text{ \AA}$  であり、溶液構造の値より小さい。このことは HSA の溶液構造は結晶構造に比べて幾分広がっていることを示唆している。そこで本研究では水溶液中での HSA の分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、溶液構造と結晶構造との違いを詳細に比較検討する。また、HSA の複数の薬物結合サイトのうち主な結合サイトの一つである site2 に関して、得られた HSA の溶液構造を用いて薬物-HSA 複合体を構築することを目的としている。

シミュレーションの初期構造として、薬物や脂肪酸が結合していない結晶構造 (PDBID:1ao6) を用いた。この初期構造の周りに水分子を配置し、周期境界条件で分子動力学プログラム AMBER7 を用いて 16ns のシミュレーションを行った。複合体構築には蛋白を剛体として扱い、リガンドをフレキシブルなものとして扱うという Tripos 社 sybyl6.9.1 のドッキングプログラム FlexX を用い、リガンドとしてはクロフィブラートを用いた。

MD シミュレーションによって得られた構造の初期構造からのずれが安定した部分を溶液構造とし、慣性半径を計算すると、平均値は  $27.6 \text{ \AA}$  と実験値をよく再現できた。溶液中における挙動解析から、HSA を構成している 3つのドメインがねじれ運動していることが明らかとなった。リガンドドッキングから、溶液構造を用いた複合体構築のほうがより安定な複合体を得ることができた。

リガンドドッキング研究では、より生体内の構造に近い溶液構造を得てからドッキングを行うことが重要である。