

29TC-am06

分子動力学 / 結合自由エネルギー計算によるヒト血清アルブミン-ワルファリン結合に及ぼす脂肪酸の影響解析

○藤原 伸一¹, 網崎 孝志¹(¹鳥取大医)

【目的】ヒト血清アルブミン(HSA)は血漿タンパク質の約 6 割を占めており、血中の薬物や脂肪酸と結合している。これまで、HSA に脂肪酸が結合すると、HSA-薬物間結合に影響を及ぼしうることが指摘されてきたが、その詳細は不明である。本研究では、分子動力学(MD)シミュレーションと結合自由エネルギー計算に基づいて、HSA への脂肪酸の結合数および結合部位が、HSA への薬物結合親和性の強さにどのように影響を及ぼすかについての解明を試みた。

【方法】ワルファリン(Wf)を対象薬物とし、HSA に Wf とミリスチン酸(Myristic acid, Myr)が結合した立体構造(PDB ID: 1H9Z)を初期構造とした。一連の MD 計算を AMBER9 により行い、HSA の力場には parm94 を、Myr と Wf の力場には GAFF を用いた。MD 計算の途中で、各脂肪酸結合部位での脂肪酸結合の強さを考慮して Myr を取り除き、11 種類の HSA-Wf-Myr 複合体を構築した。得られたトラジェクトリデータに基づき、MM-PBSA 法により Wf の結合自由エネルギーを算出した。

【結果および考察】Wf の結合自由エネルギーは、過去の報告と同様、Myr の結合数が 3 以上で小さかった。また、Myr 1 分子が Wf の結合部位に最も近い部位に結合するとき、Wf の結合自由エネルギーは顕著に減少した。このとき、van der Waals エネルギーが不利に働いていることが確認された。また、各 HSA-Wf-Myr 複合体での Wf の結合自由エネルギーの減少と、結合部位でのアミノ酸残基の揺らぎの増大との間には関連が見られた。一方、Myr 2 分子が、2 ヶ所の脂肪酸の強結合部位にそれぞれ結合するとき、Wf の結合自由エネルギーは最も大きかった。この結果は、Myr/HSA の濃度比が 3 で Wf の結合親和性が最も高いという過去の報告(J. Pharm. Pharmacol., 48, 870-875, 1996) を説明しうるものと推察された。