

TSUBAME 共同利用 令和 4 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 ヒト血清アルブミン-環状ペプチド複合体の相互作用解析
英文: Interaction analysis of human serum albumin-cyclic peptide complex

利用課題責任者 和久井 直樹
First name Surname Naoki Wakui

所属 独立行政法人国立高等専門学校機構 長岡工業高等専門学校
Affiliation National Institute of Technology (KOSEN), Nagaoka College
URL <http://www.nagaoka-ct.ac.jp/>

邦文抄録(300 字程度)

医薬品として近年注目を集めている環状ペプチドであるが、腎排出によって急速に体外へと排出されてしまう課題を抱えている。この課題を克服するためには輸送体であるヒト血清アルブミンとの結合が重要である。環状ペプチドとアルブミンの複合体構造の相互作用を解析することで、アルブミンとの結合に重要な相互作用を明らかにし、環状ペプチド設計に役立てることが出来る。結晶構造解析によって得られたヒト血清アルブミンとコリスチンの複合体構造に対して分子動力学シミュレーションと相互作用解析を実施した。相互作用解析の結果、コリスチンの直鎖構造および環構造のどちらにおいても主鎖を構成する原子との水素結合が主であることが明らかとなった。

英文抄録(100 words 程度)

Cyclic peptides have attracted much attention in recent years as pharmaceuticals, but they face the problem of being rapidly eliminated from the body by renal efflux. In order to overcome this problem, binding to the transporter, human serum albumin, is important. Analysis of the interaction between cyclic peptides and albumin in complex structures will reveal the interactions that are important for binding to albumin and will be useful for cyclic peptide design. Molecular dynamics simulations and interaction analysis were performed on the complex structure of human serum albumin and colistin. Interaction analysis revealed that hydrogen bonding with atoms constituting the main chain is the predominant mechanism in both the linear and ring structures of colistin.

Keywords: Cyclic peptides, human serum albumin, molecular dynamics simulation

背景と目的

低分子医薬品、抗体医薬品に続く第 3 の医薬品として環状ペプチド医薬品が注目を集めている。しかし、環状ペプチドは腎臓でろ過され、体外へと急速に排出されてしまうという課題がある。この課題を克服するためには血漿中に存在する輸送体であるヒト血清アルブミンとの結合が重要になってくる。ヒト血清アルブミンと環状ペプチドの複合体構造の報告数は限られており、ヒト血清アルブミンへの結合メカニズムを解明するにはより多くの複合体構造に対して相互作用解析を行う必要がある。結晶構造解析によって新たに得られたヒト血清アルブミンと環状ペプチドの複合体構造に対して分子動力学シミュレーションおよび相互作用解析を実施し、ヒト血清アルブミンとの結合に重要となる相互作用を明らかにする。

概要

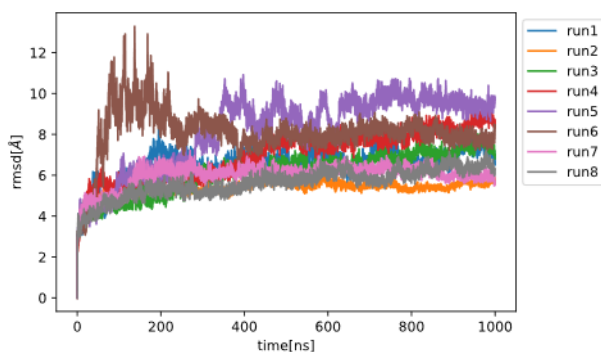
結晶構造解析によって得られた、ヒト血清アルブミンとコリスチンの複合体構造を初期構造とし、1 μ s の分子動力学シミュレーションを 8 回実施した。また、ヒト血清アルブミンとコリスチンの複合体構造からコリスチンを削除したヒト血清アルブミンに対しても 1 μ s の分子動力学シミュレーションを 8 回実施した。分子動力学シミュレーションによって得られたトラジェクトリに対して相互作用解析を実施し、ヒト血清アルブミンとコリスチンの間に形成されている重要な相互作用の同定を行った。また、複合体構造およびコリスチンを削除したヒト血清アルブミンの構造変化の様子を調査した。

結果および考察

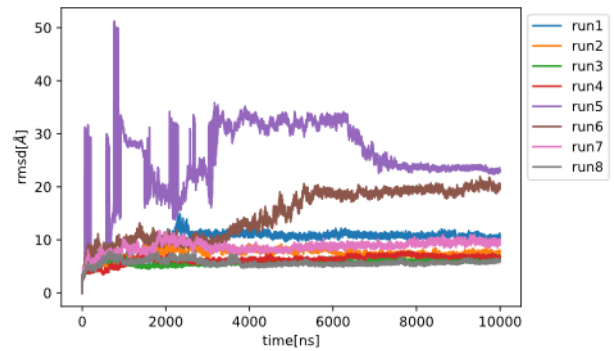
相互作用解析の結果、複数の分子動力学シミュレ

ーションにおいて全シミュレーション時間中の 30%以上 にわたって相互作用を形成していたアミノ酸は Chain A では LYS212 と ASP324 であった。Chain B では LYS12 と ASP13 であった。Chain A の LYS212 はコリスチンの直鎖構造における主鎖酸素と水を介した水素結合を形成していた。Chain A の ASP324 はコリスチンの直鎖構造における主鎖 NH との水素結合を形成していた。Chain B の LYS12 はコリスチンの環構造における主鎖 NH との水素結合を形成していた。Chain B の ASP13 はコリスチンの環構造における主鎖酸素と水を介した水素結合、環構造における側鎖 NH₂ と水素結合を形成していた。興味深いことにコリスチンの環構造および直鎖構造どちらも主鎖を用いた相互作用が多く見られた。

ヒト血清アルブミンとコリスチン複合体構造およびコリスチンを削除したヒト血清アルブミンの構造変化の様子を rmsd (root mean square deviation) を用いて可視化した。ヒト血清アルブミンとコリスチン複合体構造では 1 μ s の分子動力学シミュレーションで 5.7~9.7 Å 程度の構造変化が観測された (図 1(a))。一方、コリスチンを削除したヒト血清アルブミンでは 5.9~22.9 Å 程度の構造変化が観測された (図 1(b))。以上のことから、コリスチンの結合によるヒト血清アルブミン構造の安定化が示唆された。



(a) ヒト血清アルブミンとコリスチン複合体構造 rmsd 変化



(b) コリスチンを削除したヒト血清アルブミンの rmsd 変化

図 1. 分子動力学シミュレーションによる構造変化

まとめ、今後の課題

ヒト血清アルブミンとコリスチンの複合体構造はヒト血清アルブミンとダルババンシンの複合体構造と大きく異なっていることから、2つの複合体の形成メカニズムについて詳細な解析が必要である。

参考文献

Ito, Sho, *et al.* "Structural basis for the binding mechanism of human serum albumin complexed with cyclic peptide dalbavancin." *Journal of medicinal chemistry* 63.22 (2020): 14045-14053.