

# 分子力学・分子動力学計算による プロリン含有周期性ポリペプチドの構造解析

○弓削 光裕<sup>1</sup>、柿木佐知朗<sup>2</sup>、平野 義明<sup>3</sup>、岡 勝仁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪府立大学総合教育研究機構(599-8570 堺市学園町 1-2)

<sup>2</sup>物質・材料研究機構生体材料研究センター(305-0044 つくば市並木 1-1)

<sup>3</sup>大阪工業大学工学部(535-8585 大阪市旭区大宮 5-16-1)

[緒言] 自然のしくみの解明という科学の遠大な目的の達成する上での重要な基本的課題のひとつに、タンパク質のアミノ酸配列と立体構造の対応原理の解明という課題がある。しかしながら、アミノ酸配列の多様性と構造形成における協同性が大きな障壁となり、課題解決の道のりは未だ遠しというのが現状といえる。天然のタンパク質のなかには、コラーゲン、エラスチンの様にプロリンを含む特定のアミノ酸配列が反復している部分を有する周期性タンパク質が数多く存在している。このアミノ酸配列の反復は、アミノ酸配列の単純化となり、さらに、構造形成における協同性を、逆に安定構造の可能性範囲を制約する利点へと変えることになる。したがって、アミノ酸配列と立体構造の対応関係についての基礎的知見を効果的に集約するための、ひとつの有効な対象と考えられる。このような視点から、プロリンを一成分とする周期性ポリペプチドを合成し、その構造解析を実験と理論の両面から試みてきた。本報では、Xaa-Pro-Xaa 型反復アミノ酸配列を有する周期性ポリペプチドについて分子力学・分子動力学計算による理論的構造解析を試みた。

[方法] poly(Xaa-Pro-Xaa) (Xaa=Ala, Val, Leu, Glu, Asp)について、ECEPP の分子力場を用い、Powell 法により構造最適化を行った。Pro 残基の  $\phi$ 、Xaa 残基の  $(\phi, \psi)$  と側鎖の全ての  $\chi$  を構造最適化の変数とした。初期構造は、残基内相互作用における安定な極小構造の全ての組み合わせ、および、 $30^\circ$  間隔格子点を併用した。また、分子動力学計算は、AMBER の分子力場を用いて水媒体の条件下で行った。

[結果] poly(Ala-Pro-Ala)の最安定構造は、ヘリックスピッチが  $0.45 \text{ \AA}$  のコンパクトな左巻き  $\beta^{12.0}$ -ヘリックスで、Pro-Ala部分におけるII型の折れ曲がり構造と、12 残基ごとのAla残基のCO基とNH基の間の水素結合 ((Ala3,i)CO $\cdots$ HN(Ala3,i+4))、さらに、12 残基ごとの対応するアミノ酸残基間のファンデルワールス接触により安定化されている。poly(Glu-Pro-Glu)では、Glu-Glu部分におけるII型の折れ曲がり構造と、3種類の水素結合(Glu1)CO $\cdots$ H $^{\delta}$ O(Glu3)、(Glu1)OH $^{\delta}$  $\cdots$ OC(Pro)、(Glu1,i)OH $^{\delta}$  $\cdots$ O $^{\delta}$ C(Glu3,i+5)により安定化された右巻き  $\beta^{14.9}$ -ヘリックスが最安定構造となった。poly(Asp-Pro-Asp)の最安定構造として左巻き  $\beta^{13.9}$ -ヘリックスが得られ、この構造はGlu-Glu部分におけるII型の折れ曲がり構造と、3種類の水素結合(Glu1)CO $\cdots$ H $^{\delta}$ O(Glu3)、(Glu1)OH $^{\delta}$  $\cdots$ OC(Pro)、(Glu1,i)OH $^{\delta}$  $\cdots$ O $^{\delta}$ C(Glu3,i+5)により安定化しているpoly(Glu-Pro-Glu)、poly(Asp-Pro-Asp)どちらも、GluもしくはAsp残基側鎖が解離状態になった場合、側鎖間の反発により、ほぼ完全に延伸した主鎖構造になっている $\gamma$ -ヘリックスが一意的な安定構造になった。poly(Leu-Pro-Leu)の最安定構造として、ヘリックスピッチが  $0.47 \text{ \AA}$  の左巻き  $\beta^{14.3}$ -ヘリックスが得られた。poly(Val-Pro-Val)の最安定構造として、ヘリックスピッチが  $0.40 \text{ \AA}$  の右巻き  $\beta^{15.1}$ -ヘリックスが得られた。また、それぞれのポリペプチドにおいて、最安定構造以外の安定構造にも多くの特徴的な二次構造が見られた。水媒体中でのMD計算により、poly(Ala-Pro-Ala)については溶媒効果は顕著ではないが、poly(Glu-Pro-Glu)等の側鎖に解離基をもつポリペプチドの場合は、迅速に延伸した構造へと変化する事が示された。

実験的には、Boc 固相法により合成した周期性ポリペプチドは、既知の $\alpha$ -ヘリックス、 $\beta$ -ストランド、ポリプロリン-II構造、コラーゲンらせんの円二色性(CD)スペクトルとは異なるCDスペクトルを示すという結果が得られており、計算で得られた特徴的な二次構造との対応関係において興味深い。