

# 分子力学・分子動力学計算による プロリン含有ブロックポリペプチドの構造解析

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

<sup>1</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>2</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>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]ポリ(プロリン)が形成するポリプロリン-II(PPII)構造と、プロリン残基を主成分としないポリペプチドが形成するランダムコイル構造は、これまで異なるコンホメーションと考えられてきた。しかしながら、近年、タンパク質分子の不規則構造についての関心から、コンホメーション的には、ランダムコイル構造はポリプロリン-II 構造に対応しているという仮説も提案されるに至っている。本報では、タンパク質のプロリンリッチなアミノ酸配列部分のコンホメーション特性を理論的に検討するため、プロリン残基の連鎖のなかにアラニン残基、あるいはグリシン残基部分が介在しているポリペプチドについて分子力学・分子動力学計算を試みた。

[方法]  $(\text{Pro})_6\text{-Ala-(Pro)}_6$ 、 $(\text{Pro})_6\text{-Gly-(Pro)}_6$ 、 $(\text{Pro})_5\text{-(Ala)}_3\text{-(Pro)}_5$ 、 $(\text{Pro})_5\text{-(Gly)}_3\text{-(Pro)}_5$ (それぞれ、P6AP6、P6GP6、P5A3P5、P5G3P5 と略記)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 $(\phi, \omega)$ 、Ala残基の $(\phi, \psi, \omega, \chi^1)$ 、Gly残基の $(\phi, \psi, \omega)$ を変数とした。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]P6AP6の最安定構造は、N端側のP5部分とC端側のP6部分とにおいてはポリプロリン-II構造を形成しているが、Pro-Ala部分でやや屈曲している構造となった。すべての残基においてポリプロリン-II構造に相当する二面角となる標準的なポリプロリン-II(PPII)構造は、9番目に安定な極小構造として得られた。最安定構造とのエネルギー差は残基あたりで、 $0.21\text{kcal/mol}$ となった。また、PPII構造(すべてのペプチド結合がトランス型)と、ポリプロリン-I(PPI)構造(すべてのペプチド結合がシス型)とのエネルギー差は残基あたりで、 $1.61\text{kcal/mol}$ となった。P6AP6の最安定構造を初期構造とした水媒体中のMD計算において、最安定構造は10psecの短い時間で、ヘアピン型の構造へと変化した。また、PPII構造を初期構造とした場合も同様に短い時間で、ヘアピン型の構造へと変化した。しかしながら、PPI構造を初期構造とした場合、100psec後も、PPI構造はほぼ保持されていた。この結果は、水溶液におけるPPII構造からPPI構造への転移速度は非常に遅いという実験事実に対応している。P6GP6の最安定構造は、N端側のP5部分とC端側のP6部分とにおいて形成されているPPII構造が、Pro-Gly部分での折れ曲がりによりパッキングするヘアピン構造(PPII-ヘアピン構造)となった。標準的なポリプロリン-II(PPII)構造は、17番目に安定な極小構造として得られた。最安定構造とのエネルギー差は残基あたりで、 $0.99\text{kcal/mol}$ となった。また、PPII構造(すべてのペプチド結合がトランス型)と、ポリプロリン-I(PPI)構造(すべてのペプチド結合がシス型)とのエネルギー差は残基あたりで、 $0.78\text{kcal/mol}$ となった。P6AP6に比べて、PPII構造とPPI構造のエネルギー差が小さくなっており、1-プロパノール中における安定性の違いを示す実験結果に対応している。P6GP6の最安定構造を初期構造とした水媒体中のMD計算において、構造に揺らぎはあるものの、1nsecの時間経過を経てもPPII-ヘアピン構造は維持されていた。また、PPII構造を初期構造とした場合、短い時間でPPII-ヘアピン構造へと変化した。しかしながら、PPI構造を初期構造とした場合、100psec後も、PPI構造はほぼ保持されていた。P5A3P5とP5G3P5の場合も、最安定構造はPPII-ヘアピン型の構造となった。また、それぞれの最安定構造を初期構造とした水媒体中のMD計算において、構造に揺らぎはあるものの、1nsecの時間経過を経てもPPII-ヘアピン型の構造は維持されていた。この結果も実験結果からえられるP5A3P5とP5G3P5の構造特性にほぼ対応している。