

川口拓也¹、弓削 光裕¹、平野 義明²、○岡 勝仁¹¹大阪府立大学総合教育研究機構(599-8570 堺市中区学園町 1-2)²大阪工業大学工学部(535-8585 大阪市旭区大宮 5-16-1)

[緒言] 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を目的として、我々は周期性ポリペプチド poly(Xaa-Pro-Pro-Pro)、poly(Xaa-Pro-Pro)、poly(Xaa-Pro)、poly(Xaa-Pro-Yaa)、poly(Xaa-Pro-Yaa-Zaa) [Xaa, Yaa, Zaa は非プロリン残基] について、実験と理論計算を併用したコンホメーション解析を行ってきた。[1-15] その結果、周期性ポリペプチドのコンホメーション特性として、以下のことが明らかになった。1) よく知られている α -ヘリックス、 β -ストランドとは異なる多様なヘリックス構造が安定なヘリックス構造として存在する。2) 個々のヘリックス構造の相対的安定性は、反復アミノ酸配列に依存して変化する。3) 反復アミノ酸配列中のプロリン残基含率の減少により、円二色性(CD)スペクトルは、ポリプロリン-II 構造類似のスペクトルから特異なスペクトルへと変化する。4) CD スペクトルは、反復アミノ酸配列と溶媒に依存して変化する。本報では、この反復アミノ酸配列依存性をさらに検討するため、Xaa-Pro-Ala-Ala、Ala-Pro-Xaa-Ala、Ala-Pro-Ala-Xaa 型の反復アミノ酸配列を有するポリ(テトラペプチド)について分子力学計算による理論的構造解析を試みた。

[方法] 残基数 48 の poly(Xaa-Pro-Ala-Ala)、poly(Ala-Pro-Xaa-Ala)、poly(Ala-Pro-Ala-Xaa) (Xaa=Leu, Val, Ile, Phe) 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 ϕ 、Ala残基の (ϕ, ϕ, χ^1) 、Leu残基の $(\phi, \phi, \chi^1, \chi^2, \chi^{3,1}, \chi^{3,2})$ 、Val残基の $(\phi, \phi, \chi^1, \chi^{2,1}, \chi^{2,2})$ 、Ile残基の $(\phi, \phi, \chi^1, \chi^{2,1}, \chi^{2,2}, \chi^3)$ 、Phe残基の $(\phi, \phi, \chi^1, \chi^2)$ を構造最適化の変数とした。また、残基内相互作用における安定構造のすべての組み合わせを初期構造として用いた

Table 1. The lowest-energy conformation of polypeptide

Polypeptides	CLC ^a	Helix Type ^b	h ^c
Poly(Leu-Pro-Ala-Ala)	DAAA	$\beta^{12.53}$ (R)	0.88
Poly(Val-Pro-Ala-Ala)	DCEC	$\beta^{12.11}$ (L)	0.49
Poly(Ile-Pro-Ala-Ala)	DAAA	$\beta^{13.03}$ (R)	0.86
Poly(Phe-Pro-Ala-Ala)	DCEF	$\beta^{18.00}$ (R)	0.33
Poly(Ala-Pro-Leu-Ala)	DAAA	$\beta^{12.81}$ (R)	0.79
Poly(Ala-Pro-Val-Ala)	ECCC	$\beta^{14.18}$ (R)	0.38
Poly(Ala-Pro-Ile-Ala)	DAAA	$\beta^{12.68}$ (R)	0.80
Poly(Ala-Pro-Phe-Ala)	ECEC	B ^{8.96} (R)	0.70
Poly(Ala-Pro-Ala-Leu)	DCEC	$\beta^{12.14}$ (L)	0.48
Poly(Ala-Pro-Ala-Val)	DCEC	$\beta^{12.16}$ (L)	0.47
Poly(Ala-Pro-Ala-Ile)	DCEC	$\beta^{12.11}$ (L)	0.46
Poly(Ala-Pro-Ala-Phe)	DCGE	$\beta^{9.97}$ (R)	0.55

^aConformational letter code defined in Zimmermann et al. (1977) *Macromolecules* **10**,1-9.

^bHelix sense is abbreviated as R or L for right- or left-handed, respectively.

^cRise per residue.

[結果] 各々のポリ(テトラペプチド)の最安定構造の構造記号、ヘリックス型、ヘリックスピッチを表1にまとめた。反復アミノ酸配列に対応して多様なヘリックス構造となっている。poly(Leu-Pro-Ala-Ala)、poly(Ile-Pro-Ala-Ala)、poly(Ala-Pro-Leu-Ala)、poly(Ala-Pro-Ile-Ala)の最安定構造は右巻きの β^{12} -ヘリックス(DAAA) (図1)で、poly(Ala¹-Pro²-Ala³-Ala⁴)の最安定構造に対応している。このヘリックスにおいては、Pro²残基とAla³残基の側鎖原子団はヘリックスの外部に位置しており、Leu残基やIle残基が有効に構造安定化に寄与するような骨格構造になっている。

poly(Val-Pro-Ala-Ala)、poly(Ala-Pro-Ala-Leu)、poly(Ala-Pro-Ala-Val)、poly(Ala-Pro-Ala-Ile)の最安定構造は左巻きの β^{12} -ヘリックス(DCEC) (図2)で、poly(Ala¹-Pro²-Ala³-Ala⁴)の第五安定構造に対応している。このヘリックスにおいては、Pro²残基とAla⁴残基の側鎖原子団はヘリックスの外部に、またAla¹残

基の側鎖原子団はヘリックスの内部に位置しており、Xaa残基が有効に構造安定化に寄与するような骨格構造になっている。poly(Phe-Pro-Ala-Ala)の最安定構造は右巻きの β^{18} -ヘリックス(DCEF)で、Phe残基の側鎖原子団がヘリックス内部でヘリックス軸に沿って興味ある配置をとっている。また、このヘリックスはpoly(Ala-Pro-Ala-Ala)の第四安定構造に対応している。さらに、今回計算した12種類のポリ(テトラペプチド)の安定な極小構造の骨格構造はいずれもpoly(Ala-Pro-Ala-Ala)の極小構造のいずれかに対応しており、また、その相対的安定性は、反復アミノ酸配列に対応して、側鎖-側鎖間の相互作用と側鎖-主鎖間の相互作用の違いに依存するかたちで変化している。今回の結果により、Pro残基と疎水性アミノ酸残基とからなるポリ(テトラペプチド)の構造解析においては、Ala残基近似が有効な方法であることが示された。

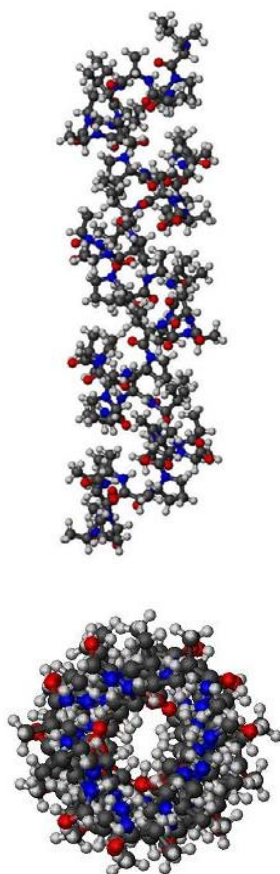


Fig. 1. The lowest-energy conformation of poly(Ile-Pro-Ala-Ala).

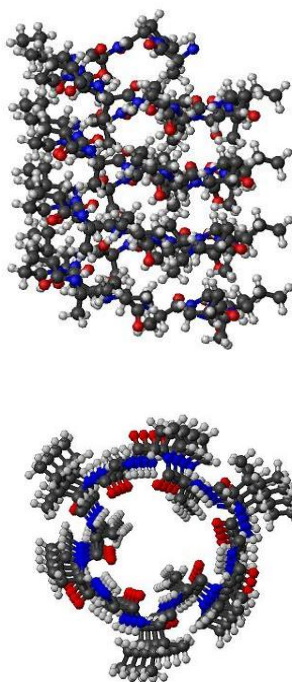


Fig. 2. The lowest-energy conformation of poly(Ala-Pro-Ala-Ile).

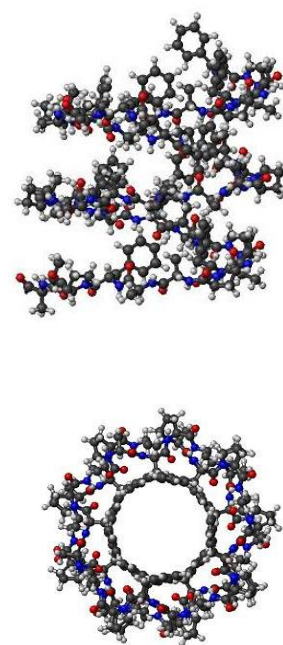


Fig. 3. The lowest-energy conformation of poly(Phe-Pro-Ala-Ala).

References

1. Oka, M., and Nakajima, A. (1993) *Polym. Bull.*, **30**, 647-654.
2. Oka, M., and Nakajima, A. (1994) *Polym. Bull.*, **33**, 693-699.
3. Nakamura, T., Wakahara, M., Oka, M., Hayashi, T., Hattori, M., and Hirano, Y. (2001) *Peptide Science 2000*, 321-324.
4. Onoda, Y., M., Oka, M., Hayashi, M., and Hirano, Y. (2002) *Peptide Science 2001*, 293-296.
5. Wakahara, M., Nakamura, T., Oka, M., Hayashi, T., Hattori, M., and Hirano, Y. (2002) *Peptide Science 2001*, 289-292.
6. Hirano, Y., Shimoda, M., Hattori, M., Oka, M., and Hayashi, T. (2001) *Peptide Science 2000*, 337-340.
7. Hirano, Y., Shimoda, M., Tokuyama, S., Morita, M., Hattori, M., Oka, M., and Hayashi, T. (2002) *Peptide Science 2001*, 273-276.
8. Nakamura, T., Onoda, Y., Kakinoki, S., Oka, M., Hayashi, T., Hattori, M., Hirano, Y. (2003) *Peptide Science 2002*, 341-344.
9. Akiyama, H., Kakinoki, S., Oka, M., Hayashi, T., Hattori, M., Arimoto, M., Hirano, Y. (2003) *Peptide Science 2002*, 345-348.
10. Hirano, Y., Okada, M., Tozawa, T., Iuchi, T., Oka, M. (2004) *Peptide Science 2002*, 399-402.
11. Onoda, Y., Kakinoki, S., Oka, M., Hirano, Y. (2004) *Peptide Science 2003*, 403-406.
12. Arimoto, M., Kakinoki, S., Oka, M., Hirano, Y. (2004) *Peptide Science 2003*, 407-410.
13. Hirano, Y., Yoshikawa, T., M., Kakinoki, S., Oka, M. (2005) *Peptide Science 2004*, 445-448.
14. Yuge, M., M., Kakinoki, S., Oka, M., Hirano, Y. (2005) *Peptide Science 2004*, 461-464.
15. Teraoka, M., M., Kakinoki, S., Oka, M., Hirano, Y. (2005) *Peptide Science 2004*, 465-468.