

1P12 分子動力学計算による α -ヘアピン構造の動的挙動の解析

川口拓也、○岡 勝仁

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)

[緒言] α -ヘリックスから形成される超二次構造の素構造のひとつに α -ヘアピン構造がある。わたしたちはこれまで、二つの α -ヘリックスを連結するペプチド部分(-Gly-Gly-Gly-)について可能性のあるすべてのコンホメーションを初期構造として、分子力学に基づく構造最適化計算を行い、二つの α -ヘリックスの空間的配置様式について検討を試みてきた。その結果、次の4点を明らかになった。(1) Ala 残基近似による(Ala)₂₀-Gly-Gly-Gly-(Ala)₂₀の場合において、右巻きのパッキング様式を有する α -ヘアピン構造が最安定構造となり、天然の超二次構造における素構造を再現できる。また(2) Gly-Gly-Gly 部分の構造多様性に対応して、右巻きのパッキング様式を有する多くの α -ヘアピン構造が安定な極小構造として存在すること、すなわち、右巻きのパッキング様式を維持しながらも、 α -ヘアピン構造自体はゆらいでいる。(3) Lys 残基と Glu 残基の側鎖間の静電相互作用の導入、あるいは2つのCys 残基間のジスルフィド結合の導入により、右巻きのパッキング様式を有する α -ヘアピン構造がさらに安定化する。(4) この安定化に適したLys 残基とGlu 残基、あるいは2つのCys 残基の導入位置は特異的で、前者よりも後者の方が、その制限が大きい。今回、水溶液系において、 α -ヘアピン構造がどのような動的挙動をとるかを検討するため、水分子を配置した系について、分子動力学計算を試みた。

[方法] ECEPP 力場を用いた分子力学計算から得られたAc-(Ala)₂-Cys-(Ala)₁₇-(Gly)₃-(Ala)₁₆-Cys-(Ala)₃-NHMe とAc-(Ala)₃-Cys-(Ala)₁₆-(Gly)₃-(Ala)₁₆-Cys-(Ala)₃-NHMe の最安定構造を初期構造として、PrestoX ver. 3.0 を用い分子動力学計算を行った。統計集団はカノニカルアンサンブル、周期境界条件、力場パラメータはAmber99、カットオフ長は9.0Å、数値解法はRESPA法を用い、時間ステップは、結合伸縮、結合変角は0.5fs、ねじれ角、インプロパーねじれ角は1.0fs、ファンデルワールス相互作用、静電相互作用は2.0fsを用いた。長距離相互作用計算にはPME法、温度制御は能勢-Hooverの方法で設定温度は300Kとした。

[結果] Ac-(Ala)₂-Cys-(Ala)₁₇-(Gly)₃-(Ala)₁₆-Cys-(Ala)₃-NHMe の1000psecにおける分子図を図1に示した。N端から3番目と40番目の位置のCys 残基間に存在するジスルフィド結合により、2つのヘリックスからなるヘアピン構造は、時間経過に伴う揺らぎはあるものの、基本的には維持されていることがわかる。ヘリックスを連結している3つのGly 残基の二面角は、21番目と22番目のGly 残基の ϕ について揺らぎがみられたが、23番目のGly 残基については、300psec以降はC端側のヘリックスに取り込まれ変化しなかった。ヘリックス中央部に位置する11番目と33番目のAla 残基の α 炭素間、およびヘリックスの連結部に隣接する20番目と24番目のAla 残基の α 炭素間の距離は、大きな変化を示さなかったが、分子末端の2つのAla 残基の α 炭素間の距離は、分子末端部分での二面角の揺らぎを反映して、約6Åの変化を示した。Ac-(Ala)₃-Cys-(Ala)₁₆-(Gly)₃-(Ala)₁₆-Cys-(Ala)₃-NHMe の場合も、同様の傾向が得られた。

今回の水溶液系におけるシミュレーションの結果は、前報のECEPPを用いた水分子を考慮しない系における安定構造の集団としての構造特性の結果と同様に、ジスルフィド結合の導入により α -ヘアピン構造が安定化しうることを示している。

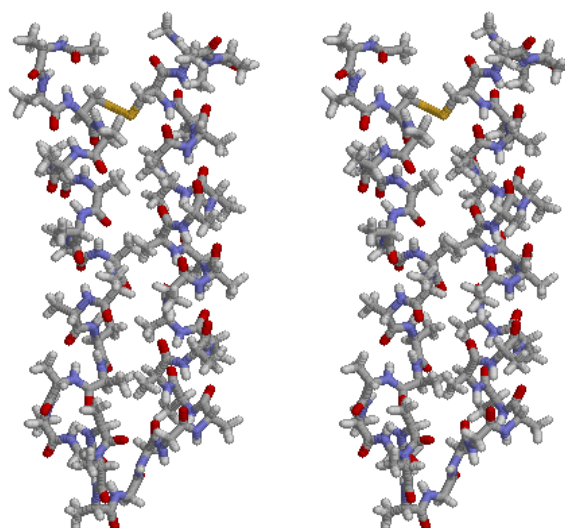


Figure 1. Snap shot of Ac-(Ala)₂-Cys-(Ala)₁₇-(Gly)₃-(Ala)₁₆-Cys-(Ala)₃-NHMe at 1000pc.