

1P083

ペプチド結合を介したプロトン移動反応に対する α ヘリックスの影響の理論的解析
(阪府大院理) 高橋 迪禎, 麻田 俊雄, 小関 史朗

【序】

近年、ペプチド結合がプロトン移動反応に関与する可能性が示唆されている。例えば、 $-C(OH)=N^+H-$ の中間体を介する反応が実際に知られている。タンパク質中においてはこのような例は知られていなかったが、月原¹ は近年実験から生体内のプロトン輸送経路の中にペプチド結合を介したプロトン移動反応が存在する可能性を報告した。そこで本研究ではペプチド結合を介したプロトン移動反応が外場によってどのように影響を受けるのかについて理論的に解析した。今回の発表では、特にヘリックスの双極子モーメントが反応に与える影響について詳細な解析を行った。

【計算方法】

ヘリックスのモデルとして、すべての残基をグリシンに置き換えた図1のモデルを用いた。また、ペプチド結合を介したプロトン移動反応に対する双極子モーメントの影響を解析するために、ヘリックスのペプチド結合を用いて、図2に示す位置にプロトン供与体 (H_3O^+) およびプロトン受容体 (A) を配置した。



図1 ヘリックスモデル

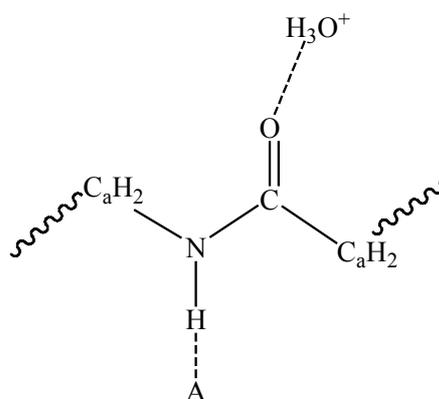


図2 ペプチド結合とプロトン供与体および受容体

また、反応の解析に用いるため QM/MM 計算で構造最適化を行った。ここで、すべての QM 領域の計算には Gaussian03 で B3LYP/6-31+G(d)レベルを用いて行い、MM 領域には Amber99 パラメータを用いた。また自由エネルギー計算は PCM 計算により求めた。

【結果と考察】

5 種類のプロトン受容体 (A= H_2O , Asp⁻, Glu⁻, His, Arg) を用いた以前の研究の結果²において、プロトン受容体の pKa が大きいほどタンパク質中 ($\epsilon=4$) のペプチド結合を介したプロトン移動反応が起こりやすくなる傾向が明らかになった。さらに 5 種類すべての反応はエンタルピー支

配的に進行し、5つのプロトン受容体の中で Asp⁻が最も反応の自由エネルギーの低下が大きく、反応は進行しやすいことを明らかにした。

そこで、今回 Asp⁻をプロトン受容体とし、N末端のペプチド結合を用いることで、ヘリックスから生じる電場の大きさとプロトン移動反応の関係についての解析を行った。表1の diglycine はヘリックスからの電場の影響を受けていない時のプロトン移動反応であり、12mer は12個のグリシンからなるヘリックスのN末端でのプロトン移動反応である。また、反応過程の構造(1,2,3,4)は図3に示してある。表1の diglycine と12merの結果を比較すると、ヘリックスから生じる電場によってプロトン移動反応が抑制されることが明らかになった。

表1 ペプチド結合を介したプロトン移動反応 (B=1,2,3,4) の自由エネルギー変化 (kcal/mol)

	$\Delta H^{1 \rightarrow B}$	$-T\Delta S^{1 \rightarrow B}$	$\Delta\Delta G_s^{1 \rightarrow B}$	$\Delta G_{\text{solvent}}^{1 \rightarrow B}$	$\Delta G_{\text{c,solvent}}^{1 \rightarrow B}$
diglycine					
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	-174.7	20.8	121.8	-32.1	-14.5
4	-154.3	0.7	109.8	-43.8	-26.0
12mer					
1	0.0	0	0.0	0.0	0.0
3	-167.1	20.8	127.0	-19.4	-1.8
4	-150.3	0.7	109.6	-40.0	-22.2

次に、24merのヘリックスを用いて構造最適化を行い、その構造を基準に6、9、12、15、18、21merのヘリックスを作成し反応のエネルギー変化の解析を行った。

その結果、ヘリックスが長くなるにつれてN末端側では反応が進行しにくくなる傾向が明らかになった。この結果から、N末端側とは逆向きの双極子モーメントがかかるC末端側ではプロトン移動反応が、進行しやすくなる可能性がある。

これらの詳細は当日発表する。

【参考文献】

- 1 Tomitake Tsukihara, Kunitoshi Shimokata, Shinya Yoshikawa *PNAS* **2003** 100 15304
- 2 Toshio Asada, Tadayoshi Takahashi, Shiro Koseki *Theor Chem Acc* **2007**

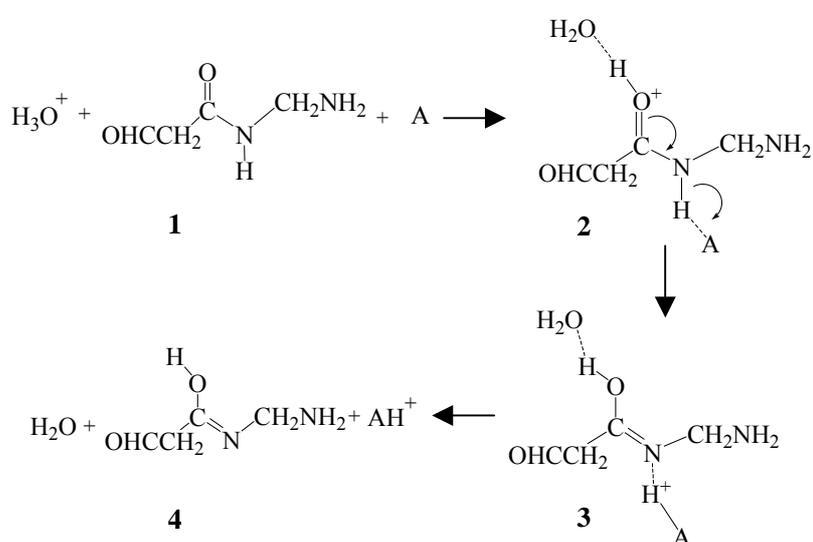


図3 ペプチド結合を介したプロトン移動反応の反応過程