

2P076

フラグメント分子軌道法によるポリアラニン配座異性体の相対安定性の解析

(京都大学院薬¹・産総研計算科学²)

○浅田直也¹, 仲西功¹, Dmitri G. Fedorov², 北浦和夫^{1,2}

【序】 α ヘリックスや β シートといった二次構造はあらゆるタンパク質中に存在する。これらの構造モチーフはペプチド主鎖原子間の水素結合や、ペプチド結合の電荷の偏りによる大きな双極子モーメントなど電子的性質に特徴を持つと考えられる。しかしながら、二次構造間の相対安定性の量子化学的な詳細な議論はあまり行われていない。フラグメント分子軌道(FMO)法¹は量子化学計算手法の一つであり、アミノ酸残基単位でフラグメント分割することによりポリペプチド中の残基間相互作用を評価できる。我々はFMO法を用いてポリアラニンの5つのモチーフ構造(α ヘリックス、 3_{10} ヘリックス、左巻きヘリックス、 β シート及び β ストランド)の安定性を比較した。更に全エネルギーを骨格のひずみを表すエネルギーと分子内の非結合相互作用を表すエネルギーに分割して詳細な解析を行った²。

【計算方法】以下の手順でアラニン20量体の配座異性体をモデリングした。まず、InsightIIで各二次構造に対応する二面角(ϕ , ψ)を指定して、 α ヘリックス、 3_{10} ヘリックス、左巻きヘリックス、 β ストランド構造を作成した。 β シートはX線結晶構造(1H0E)からターン構造を含む8残基の β シート構造を切り出し、残基を全てアラニンに置換し、20残基になるまで両端を伸ばした。次に全ての二次構造でC末端はN-メチル基、N末端はアセチル基によりキャップした。これらのモデルをFMO-HF/3-21Gで構造最適化し、エネルギーの計算をFMO-MP2/6-31G*で行った。

配座異性体の相対安定性の解析は以下に述べる方法で行った。FMO法では系の全エネルギー(E)は次式で与えられる¹。

$$E = \sum_i E'_i + \sum_{i>j} \Delta E_{ij} \quad \dots \textcircled{1}$$

ここで、 $\Delta E_{ij} = E'_{ij} - E'_i - E'_j + \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}_{ij} \mathbf{V}_{ij})$ である。第一項はフラグメントモノマーの内部エネルギーで、第二項は ij モノマー間のペア相互作用エネルギーである。ポリペプチドの相対安定性を理解するのに有用な量として、骨格エネルギー(E_{BB})とアミノ酸残基間の非結合相互作用エネルギー(E_{NB})を次のように定義する²。

$$E_{\text{BB}} = \sum_i E'_i + \sum_{\substack{i>j \\ R_{ij}=0}} \Delta E_{ij} \quad \dots \textcircled{2}$$

$$E_{\text{NB}} = \sum_{\substack{i>j \\ R_{ij} \neq 0}} \Delta E_{ij} \quad \dots \textcircled{3}$$

ここで R_{ij} はフラグメントダイマー間の距離である。 E_{BB} はモノマーの内部エネルギーと共有結合したモノマー間の相互作用エネルギーの和である。系の全エネルギーは E_{BB} と E_{NB} の和で書けるので、ポリペプチドの配座異性体の相対安定性をこれらの量に基づいて解析できる。すなわち、 β ストランド配座(分子内水素結合がなくポリペプチド骨格のひずみが最も小さい構造)を基準とすることにより、 E_{BB} は骨格のひずみの相対的な大きさを、 E_{NB} は残基間の水素結合やその他の非結合相互作用による相対的な安定化または不安定化のエネルギーを反映する量となる。

【結果と考察】結果を図 1 に示す。各配座異性体の全エネルギーを骨格のひずみやねじれを示すエネルギー(ΔE_{BB})と分子内の非共有結合相互作用エネルギー(ΔE_{NB})に分割し、 β ストランドを基準としたエネルギー差として示した。全エネルギー(ΔE)を見ると、安定性の順番は、 α ヘリックス、 3_{10} ヘリックス、左巻きヘリックス、 β シート、 β ストランドとなった。

β ストランドに比べると、他の 4 つの構造は全て ΔE_{BB} で不安定化し、 ΔE_{NB} で安定化している。 β ストランドはアミノ酸残基間の相互作用が少ない直鎖状の構造であり、立体反発や結合のひずみが最小となっていると考えられる。本解析の結果はこの考え方を支持している。すなわち、他の配座異性体に比べて、 β ストランドで E_{BB} が最も安定となっている。また、残基間の水素結合がない上にコンパクトな構造でないためファンデルワールス力による安定化も少なく、 E_{NB} 安定化が最小となっている。このように、 ΔE_{BB} と ΔE_{NB} は分子の立体構造の特徴をよく反映している。

次に 3 種類のヘリックス構造について比較すると、同じらせん構造でも 3 つの配座間で傾向が少し異なっている。 3_{10} ヘリックスは α ヘリックスよりきつくらせんを巻き、水素結合の本数も多いことから、直感的には、ペプチド骨格のひずみがより大きく、非共有結合相互作用による安定化もより大きいと考えられる。しかし、 ΔE_{BB} と ΔE_{NB} の絶対値はともに α ヘリックスのものより小さく、構造に基づいた直感とは逆の結果になっている。また、左巻きヘリックスは α ヘリックスと巻く方向が異なるだけにもかかわらず、 ΔE_{BB} がやや不安定である。さらに、 β シートはらせん構造と比べてストランド間の水素結合やその他の相互作用に大きな特徴を持つことが分かった。 E_{NB} の更なる分割による比較と合わせて、これらについての詳細な考察は当日報告する。

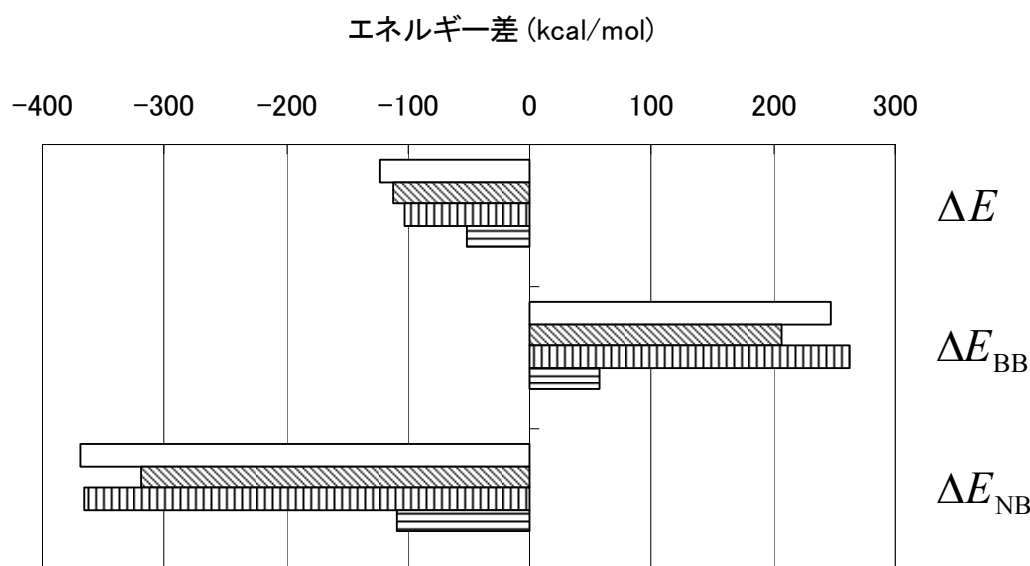


図 1. β ストランドを基準とした各配座異性体のエネルギー(ΔE)とその成分(ΔE_{BB} 、 ΔE_{NB})。白バーが α ヘリックス、斜線バーが 3_{10} ヘリックス、縦線バーが左巻きヘリックス、横線バーが β シートを示す。

- 1) D. G. Fedorov, K. Kitaura, in "Modern methods for theoretical physical chemistry and biopolymers", edited by E. Starikow, S. Tanaka and J. Lewis, Elsevier, Amsterdam, 2006, pp. 3-38.
- 2) D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Comp. Chem.*, **28**, 222-237 (2007).