

1P097

主鎖－側鎖間相互作用がタンパク質の高次構造に与える影響について

(広島大院理、広島大 QuLiS) ○三枝俊亮, 相田美砂子

【序】極性基のある側鎖をもつアミノ酸について、これまで多くの研究がなされてきた。側鎖－側鎖間相互作用や、主鎖－側鎖間相互作用によって、その高次構造が大きく変化すると考えられてきたからである。その中でも、serine は最も単純なアミノ酸の一つでありながら、多くの特性が報告されてきた。例えば、polyserine は多くの場合、ヘリックスとしてよりも、ターンとして存在しており、このため polyserine のドメインはタンパク質のリンカーとして多くのタンパク質に存在する。^{1,2}

serine の持つこのような構造的特性は、主鎖－側鎖相互作用によるものだと考えられる。serine の側鎖－主鎖間相互作用はこれまでも報告がされていたのだが、³ 全電子計算による、polyserine の構造の変化の詳細な研究は未だなされていない。このため本研究では、密度汎関数法を用いて polyserine 全体の構造最適化を、様々な初期構造について行い、その構造的特徴を明らかにする。更に、半経験的分子軌道法を用い、水分子をあらわに入れた構造最適化を行うことで、水分子と側鎖のヒドロキシル基との相互作用による構造の変化も詳細に検討した。また、serine だけではなく、ヒドロキシル基を有する asparagine、threonine、glutamine についても密度汎関数法、及び、半経験的分子軌道法を用いて構造の特徴を明らかにした。

- (1) M. B. Howard, N. A. Ekborg, L. E. Taylor, R. M. Weiner and S. W. Hutcheson, *J. Bacteriol.*, 2003, **185**, 3352.
- (2) J. R. Thompson and L. J. Banaszak. *Biochemistry*. 2002, **41** (30), 9398.
- (3) T. M. Gray, U. W. Matthews, *J. Mol. Biol.* 1984, **175**, 75.

【方法】15 量体の polyserine について、密度汎関数法を用いて構造最適化を行った。その際、真空中での構造最適化と、PCM 法により水溶媒を含めた系での構造最適化を行った。また、 α ヘリックスと、 β シートを初期の二次構造として考えた。更に、側鎖の方向についても、複数の初期構造で構造最適化計算を行った。polyasparagine、polythreonine、polyglutamine については 11 量体とし、同様の構造最適化を行った。いずれの DFT 計算も、計算レベルは B3LYP/6-31G*を用い、計算プログラムは Gaussian09 を用いた。

半経験的分子軌道法では 20 量体の serine、asparagine、threonine、glutamine のポリペプチドについて、全原子の構造最適化を行った。真空中の構造最適化及び、ポリペプチド鎖の周りに水分子をランダムに配置し、構造最適化を行った。計算レベルは PM6-DH2 を用い、計算プログラムは MOPAC2009 を用いた。尚、構造最適化の収束条件は Precise である。

【結果と考察】下図は PCM 法により水溶媒を含めた系での構造最適化の結果である。(a) は polyserine であり、 α ヘリックスを初期構造とした場合である。側鎖のヒドロキシル基が主鎖のカルボニル基に水素結合していることがわかる。これは真空中の構造と同様である。また、ヒドロキシル基の水素原子を反対側に向けた初期構造からの構造最適化からも同様の結果が得られた。すなわち、polyserine がヘリックスを形成する場合、主鎖同士の水素結合の他に、側鎖のヒドロキシル基からの水素結合も形成し、結果としてヘリックスが一般的な形から歪むということがいえる。(b)は α ヘリックスを初期構造とした polyglutamine である。polyglutamine も polyserine と同様に、側鎖-主鎖間の水素結合が見られるが、polyserine とは異なり、主鎖-主鎖間の水素結合を形成していない。一般的なヘリックス構造には主鎖間の水素結合が存在するが、polyglutamine には主鎖間の水素結合が無いため、polyglutamine のヘリックスは大きく歪んだ構造であるといえる。(c)は polyasparagine であり、 β シートを初期構造とした場合である。側鎖のアミノ基とカルボニル基が水素結合して、構造が半月状になっていることが分かる。半経験的分子軌道法で 20 量体まで計算したところ、円状にはならなかったが、水素結合パターンによって、非常に多様な高次構造を取ることを示した。いずれのポリペプチドの場合も、初期構造に依存してさまざまな高次構造が得られた。側鎖の種類により、ヘリックスの構造は大きく異なる。

