

3P083

Molecular Tailoring Approach によるタンパク質の二次構造に働く 相互作用の理論解析

(¹ 広市大情報科学・² 阪大蛋白研・³ JST-CREST)

○鷹野優^{1,2,3}、草鹿あゆみ²、中村春木²

Quantum chemical analysis of the molecular interactions in
secondary structures of proteins with Molecular Tailoring Approach

(¹GSIS, Hiroshima City Univ., ²IPR, Osaka Univ., ³JST-CREST)

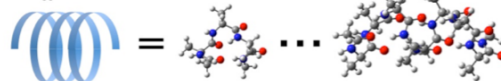
○Yu Takano^{1,2,3}, Ayumi Kusaka², Haruki Nakamura²

【序】 タンパク質は、それぞれの特異な機能に適した三次元構造を形成している。 α ヘリックスや β シートなどの二次構造はそのような三次元構造を構成する重要な基本ブロックであり、その形成には水素結合などの相互作用が強く関わっている。このような相互作用を定量的に見積もることはタンパク質の三次元構造形成原理の理解を深めるのに加えて、タンパク質のふるまいを正確に記述する分子力場の開発にも役立つ。そこで分子をフラグメントに分割してとりあつかう Molecular Tailoring Approach を用いて、代表的な二次構造である α ヘリックスと平行 β シート、反平行 β シート中に働く相互作用を調べた。

【計算方法】 二次構造はポリアラニンの N 末端をアセチル基で、C 末端を N-メチル基でキャップしたペプチド(ACE- Ala_n -NME)を用いて作成した。 α ヘリックスとしてはアラニン 3 量体～8 量体を、平行、反平行 β シートに関してはアラニン 1 量体～5 量体のダイマーを用いた(図 1)。これらはそれぞれ二次構造形成に重要である水素結合を、 α ヘリックス型モデルペプチドでは 1 個から 6 個、 β シート型モデルペプチドでは 2 個から 6 個形成する。また計算には、密度汎関数法(DFT)の一つである B97D/6-31G(d)法を採用し、Gaussian09 を用いて実施した。B97D 交換相関汎関数は分散力の補正をいれた汎関数であり、生体分子内で重要なファンデルワールス力のような弱い相互作用をうまく記述できる。まずは α ヘリックスと平行 β シート、反平行 β シート構造を保つように二面角を固定して構造最適化を行った(α ヘリックス: $\psi = -47^\circ$, $\phi = -57^\circ$ 、平行 β シート: $\psi = 113^\circ$, $\phi = -119^\circ$ 、反平

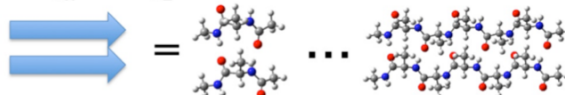
α -helix

ACE-(ALA)_n-NME: n = 3-8



parallel β -sheet

(ACE-(ALA)_n-NME)₂: n = 1-5



antiparallel β -sheet

(ACE-(ALA)_n-NME)₂: n = 1-5

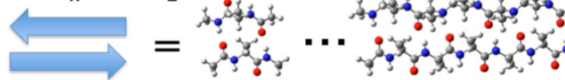


図 1. 二次構造のモデル

行 β シート： $\psi = 135^\circ$, $\phi = -139^\circ$)。次にタンパク質の主鎖がつくる個々の水素結合エネルギーを定量化するために、Molecular Tailoring Approach (MTA) [1, 2]の手法を用いた。さらに、周囲の α -ヘリックス構造の影響を取り除くために、注目している水素結合を構成する2つのペプチド結合 CONH 以外の部分を除去し、両端をメチル基でキャップしたモデルも用意した。これら2種のモデルで MTA を用いて水素結合エネルギーを計算し、古典力場 (AMBERff99SB) による値と比較した。

【結果・考察】 計算の結果、 α -ヘリックスと β シートの水素結合エネルギーは水素結合距離 (O...H 距離) と強い相関をもつこと、 α -ヘリックスに関してはさらにペプチド平面のねじれも水素結合エネルギーに影響することが明らかとなった。これは水素結合エネルギーの計算にはある種の異方性があることを示唆している。さらに、 α -ヘリックス中にある場合と周囲の α -ヘリックス構造を取り除いた場合とで水素結合エネルギーは異なり、古典力場での値は周囲の α -ヘリックス構造を取り除いた場合の値に近い (図2)。このことから、現在の力場では、水素結合エネルギーに α -ヘリックス構造の影響が反映できていないことが明らかとなった。

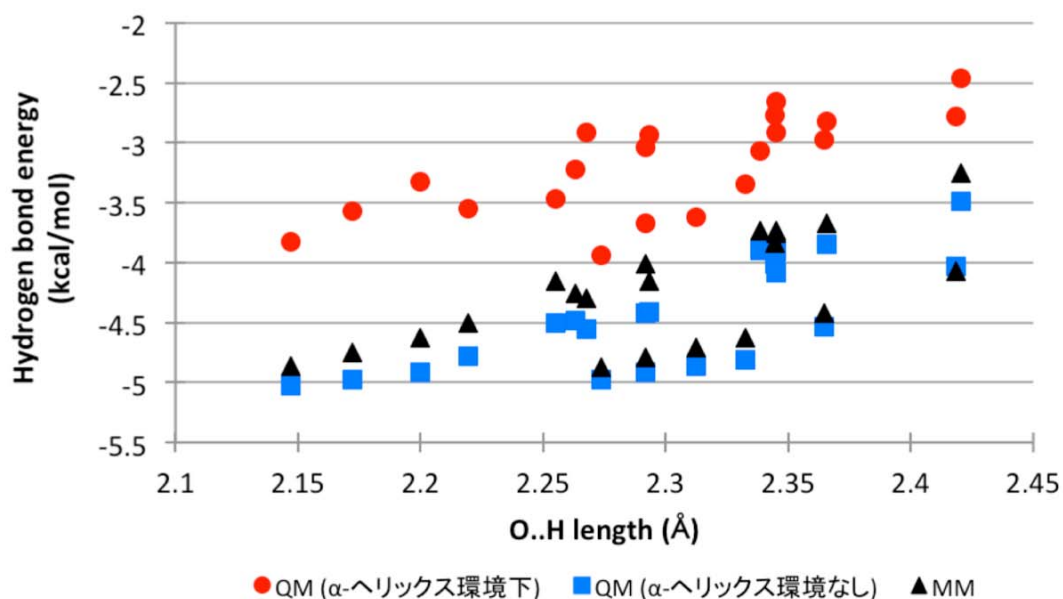


図2. O...H 距離と水素結合エネルギーの関係

【参考文献】

1. Deshmukh, M. M.; Gadre, S. R.; Bartolotti, L. J., *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (45), 12519-12523
2. Deshmukh, M. M.; Gadre, S. R., *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113* (27), 7927-7932