

## 2P073

### $\alpha$ ヘリックスの双極子モーメントとペプチド結合の酸解離定数に関する理論的解析

(阪府大院・理) ○高橋 迪禎, 麻田 俊雄, 小関 史朗

#### [序]

$\alpha$ ヘリックスはタンパク質の二次構造の一つであり、体内に存在する多くのタンパク質を形成する上で重要な役割を担っている。さらに螺旋構造をとることで、ペプチド結合に含まれる NH と C=O の間で水素結合を形作っている。また、ペプチド結合の電荷の偏りにより、 $\alpha$ ヘリックス全体で強い双極子モーメントを有している。本研究ではこの双極子モーメントとヘリックス末端にあるペプチド結合の酸解離定数(pKa)との関係を理論的に解析した。

#### [計算方法]

$\alpha$ ヘリックス末端にあるペプチド結合の pKa とヘリックスの双極子モーメントの大きさとの関係を解析するために、図 1 に示したペプチドモデル分子(以下ジペプチド分子と略す)を用いた。図 1 のジペプチド分子は 2 つのグリシンからできており、両端を H でキャップしている。また、 $\alpha$ ヘリックスのモデルとして、ジペプチド分子から Z 軸上  $R_1=2.1\text{\AA}$  の場所に、距離  $d$  だけ離れた点電荷の対  $+q$ 、 $-q$  を置いた(以下モデル双極子と略す)。また、ジペプチド分子のペプチド結合に含まれる、NH 及び C'=O と水素結合する位置に、プロトンアクセプター A とプロトンドナー  $\text{PH}^+$  を各々図 1 のように配置した。プロトンドナーには  $\text{H}_3\text{O}^+$ 、プロトンアクセプターには  $\text{Asp}^-$ 、 $\text{Glu}^-$ 、 $\text{His}$ 、及び  $\text{H}_2\text{O}$ (pKa は 3.48、4.25、6.00、15.74)の 4 つの分子を用いた。

また、各分子の構造最適化は gaussian03 を用いて B3LYP/6-31+g(d)レベルで行なった。

#### [結果と考察]

ジペプチド分子の NH からのプロトン解離エネルギー  $E_H$  と、モデル双極子の双極子モーメントの大きさ  $D(\text{debye})$  との関係性を調べるために、いくつかの  $d$  の値を用いて双極子モーメントを変化させる計算を行った。ここで、プロトンアクセプターは無限遠( $R=\infty$ )だけ離れた孤立分子として扱い、プロトンドナーの影響は無視した。結果を表 1 に示す。  $D=0$  ではどのプロトンアクセプターを用いても解離による不安定化が見られるが、双極子モーメントが大きくなると不安定化は小さくなるのが分かる。また、 $\text{Asp}^-$  と  $\text{Glu}^-$  では  $D=10$  で安定化に転じており、pKa の小さいアクセプターではプロトン解離が起こりやすくなると結論できる。

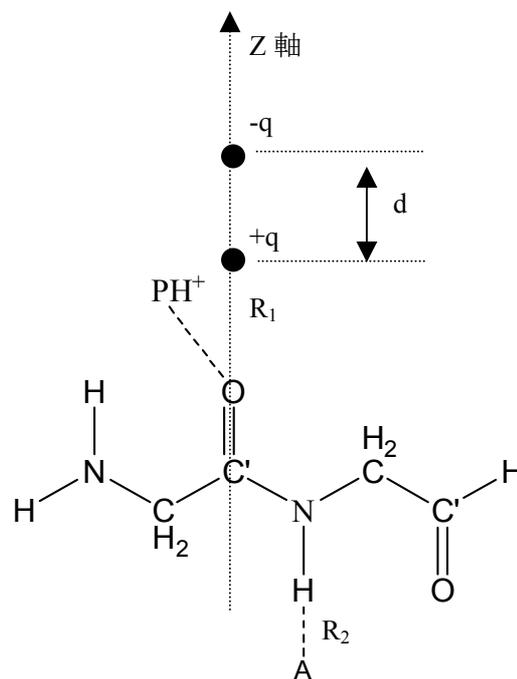


図 1 計算に使ったペプチドモデル分子

表 1 モデル双極子モーメントの大きさ  $D$  とプロトン解離エネルギー  $E_H(\text{kcal/mol})$  との関係

D/debye	プロトンアクセプター			
	Asp <sup>-</sup>	Glu <sup>-</sup>	His	H <sub>2</sub> O
0.0	36.4	34.1	124.1	200.9
3.5	8.6	6.4	96.4	172.4
6.0	3.5	1.2	91.2	167.3
10.0	-0.2	-2.5	87.5	163.6
15.0	-2.4	-4.6	85.4	161.4
20.0	-3.6	-5.8	84.2	160.3

次にプロトンドナーが存在する場合の相互作用系について、ペプチド結合を介したプロトン移動反応のエネルギーを計算した。プロトンアクセプターに His を用いた結果を図 2 に示す。この図より、His の時は中間体を経て反応が進んでいることが分かった。一方、A=Asp<sup>-</sup> と Glu<sup>-</sup> の時には、図中の Ts1 は存在せず生成物までエネルギー障壁なく反応が進行する結果が得られた。

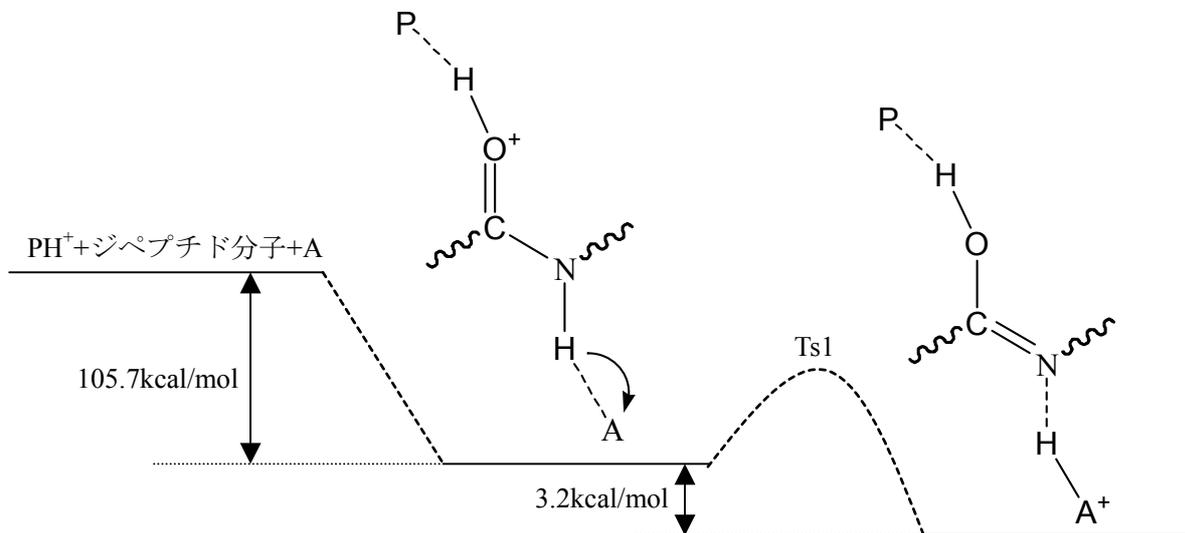


図 2 プロトン移動反応のエネルギー変化。ただし相互作用していない  $\text{PH}^+$ 、A、ジペプチド分子の孤立系のエネルギーの和を基準とした。

これらの計算結果により、ペプチド結合のプロトン解離エネルギーと  $\alpha$ ヘリックスの持つ双極子モーメントの大きさには深い関係があること、プロトン解離エネルギーは双極子モーメントから生じる電場だけでなくプロトンアクセプターの pKa の大きさによっても大きく影響を受けることが分かった。今回の計算ではペプチド結合一つのみを扱っていたが、ペプチド結合が積層した系についても検討を行っている。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) Durba Sengupta, G. Matthias Ullmann *Structure* **2005** *13*, 849