

イソバリンより構成されるホモペプチドの分子力学法によるコンフォメーション解析

栗原正明*・田中正一*・今若直人*・末宗 洋*・宮田直樹

Molecular Mechanics Study on Conformation of a Homooligopeptide Constituted by Isovaline.

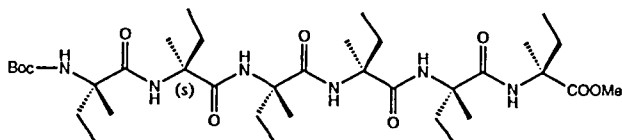
Masaaki Kurihara*, Masakazu Tanaka*, Naoto Imawaka*, Hiroshi Suemune* and Naoki Miyata

Conformational energy computations on a homohexapeptide of (S)-isovaline were performed using molecular mechanics on MacroModel[®]. Conformational search calculations were carried out by Monte Carlo method. AMBER* was used as the force field. The global minimum energy conformation was found to be a 3_{10} -helix coordinated by four hydrogen bonds. The results of the theoretical analysis of the conformation of the peptide are in agreement with its reported conformational properties in the solid state determined by X-ray crystallographic analysis.

Keyword: α, α -disubstituted amino acid, isovaline, molecular mechanics, Monte Carlo method, 3_{10} -helix

はじめに

α, α -ジ置換アミノ酸は、 α 位に2つのアルキル置換基を有するアミノ酸であり、タンパク質を構成する通常の α -アミノ酸と比較してコンフォメーションの自由度が制限されている。それゆえ、ペプチドのコンフォメーションの固定化、脂溶性の増大、生体内での加水分解の抵抗性、などの観点から注目され、各種の研究がなされている。 α, α -ジ置換アミノ酸より構成されるホモペプチドは、 α 位のアルキル置換基の種類により、それぞれ異なるコンフォメーション（ヘリックス、プラナー等）をとることが報告されている¹⁾。今回、置換基としてメチル基とエチル基を有するイソバリン (isovaline, Iva) より構成されるホモペプチド (Fig. 1) の分子力学法によるコンフォメーション解析を行い、実験データ (X線, NMR等)²⁾と比較し、 α, α -ジ置換アミノ酸ペプチドのコンフォメーションを計算によるシミュレーションで解析する可能性について検討した。



Boc-((S)-Iva)₆-OMe
Fig.1. Homohexapeptide of (S)-isovaline

計算方法

分子力学法 (Molecular Mechanics) により、(S)-イソバリンより構成されるホモヘキサペプチド1のコンフォメーション解析を行った。用いたプログラムおよび条件は Table1 に示した。conformational search の方法は、MacroModel (ver. 6.5, Schrodinger, Inc.) の Monte Carlo 法³⁾を用い、5000回繰り返した。(5000個の構造をoptimizeしたことになる。) カ場としては、ペプチドの計算に適していると考えられている AMBER* (MacroModel 開発者, W. C. Still により AMBER のパラメータが改良されている) を用いた。

初期構造はプラナーな構造を用いた。イソバリンは不斉中心を有するキラルなアミノ酸であり、ヘリックス構造の場合、右回りと左回りが存在する。両ヘリックスが conformational search で出現しない場合は、得られたヘリッ

Table 1. Calculation method

Program	MacroModel ver.6.5 (Schrodinger, Inc.) on SGI Indigo2, SGI O2
Method	Conformational Search Monte Carlo Method (5000 structures were minimized)
Force Field	AMBER* Solvent: H ₂ O

*九州大学大学院・薬学研究科

*To whom correspondence should be addressed: Masaaki Kurihara;
Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo
158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.224;
Fax: 03-3707-6950; E-mail: masaaki@nihs.go.jp

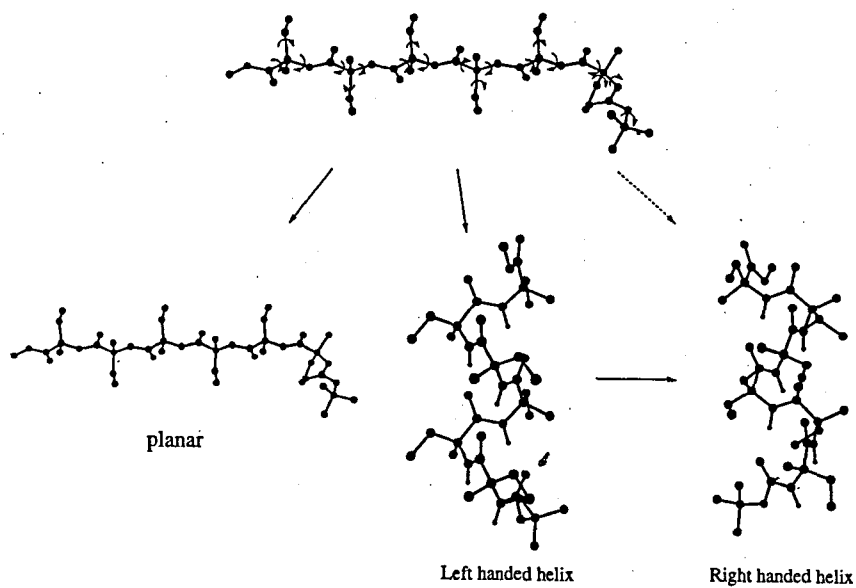


Fig.2. Conformational search by Monte Carlo Method

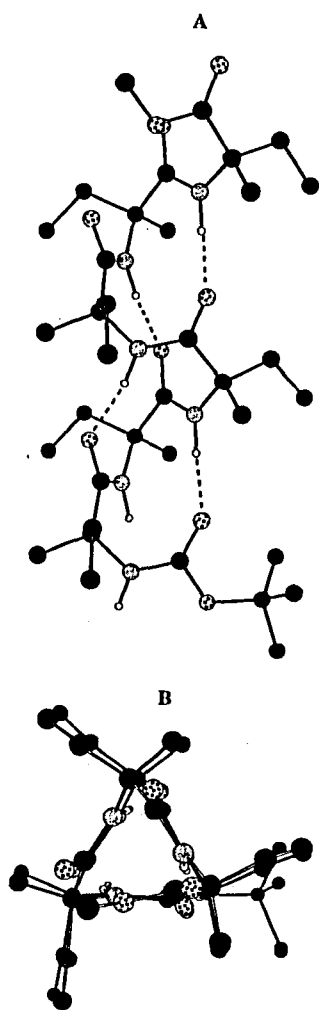


Fig.3. Structure of global minimum energy conformation (left handed helix); side view(A) and view along the helix axis(B)

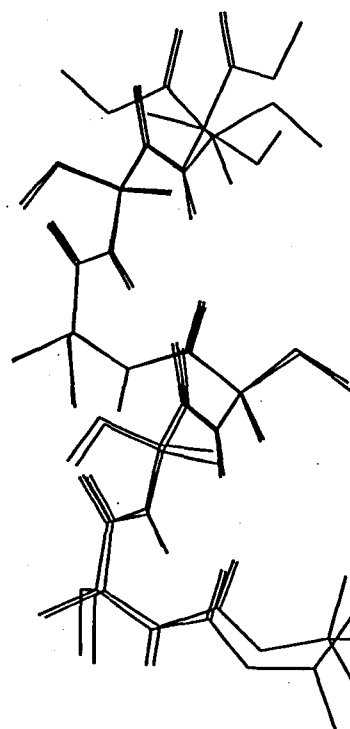


Fig.4. Structure of peptide 1 as determined by X-ray crystallographic analysis, superimposed on the minimum energy conformation

クスよりその逆巻きのヘリックス構造を作成し、それを初期構造とした conformational search も同様に行った。(Fig. 2)

結果及び考察

力場として AMBER* を用いた conformational search の結果、最安定構造 (Global Minimum) は left handed の 3_{10} -helix 構造 (1 回転あたり 3 残基で 10 原子間のカルボニル酸素とアミド水素間に水素結合がある) であった。(Fig. 3) この構造は分子内に 4 つの水素結合が存在した。これは、ペプチド 1 の X 線構造解析による構造と非常によく一致する。

Fig. 4 に X 線の構造と今回求めた最安定構造とを重ね合わせた図を示した。分子力学法による conformational search で、特異な構造である 3_{10} -helix 構造が最安定構造として導き出されたことは、本方法論がオリゴペプチドのコンフォメーション解析に有効であることを示す。(S)-イソバリンを用いた場合、左回り (left handed) である (M)-helix の方

が右回り (right handed) である (P)-helix より安定であった。(S)-イソバリンのホモペプチドは、結晶中では (M)-helix と (P)-helix が 1:1 で存在する。しかし、NMR の実験より溶液中では (P)-helix が多く存在するという報告もされており、その点では一致しなかった。今後、さらに力場、溶媒効果等を検討することが必要と考える。また、本法を用いて他の α, α -ジ置換アミノ酸のペプチドに関しても検討を行う予定である。

文 献

- 1) Tanaka, M., Imawaka, N., Kurihara, M. and Suemune, H.: *Helv. Chim. Acta.*, **82**, 485 (1999) and references cited therein.
- 2) Jaun, B., Tanaka, M., Seiler, P., Kuhnle, F. N. M., Braun, C. and Seebach, D.: *Liebigs Ann./Recueil*, 1697 (1997)
- 3) Chang, G., Guida, W. C. and Still, W. C.: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4379 (1989)