遺伝情報に従って生合成されるポリペプチドは20種類のL- α -アミノ酸からなり、それぞれに固有なアミノ酸配列に従って固有な高次構造を形成し、多様な生理機能を発現する。さらにコラーゲンなどでは、生物個体の年齢などに応じて化学修飾が進み、ヒドロキシプロリンをはじめとする多くのL- α -アミノ酸を含有することになる。ここでは、上記20種類のL- α -アミノ酸以外を非天然アミノ酸として、これらがペプチド高次構造安定化に及ぼす影響を述べる。

非天然アミノ酸をポリペプチド鎖中に任意に導入し、高機能化された生理活性物質を創製すること¹⁾、また数種類の α -アミノ酸からなるシーケンシャルポリペプチドを、それらの高次構造を踏まえて高機能材料化すること²⁾はこれからの展開が期待される分野である。そこで、非天然アミノ酸のポリペプチド高次構造安定化能を考えると、非天然アミノ酸をL- α -アミノ酸1、D- α -アミノ酸2、C α -二置換- α -アミノ酸3、 α 、 β -不飽和- α -アミノ酸4、N α -置換- α -アミノ酸5および α 位以外にアミノ基を有するアミノ酸6に分類すると良い。天然アミノ酸1からなるポリペプチドの高次構造形成能は、アミノ酸1の主鎖二面体角 ϕ 、 ψ の許容領域(Ramachandran map)がペプチド主鎖と側鎖との立体障害のために大きく規制されていることに起因することから³⁾、非天然アミノ酸1~6の高次構造安定化能も、主にこれらの ϕ 、 ψ 許容領域に基づいて考えれば良い。

非天然アミノ酸1の ϕ 、 ψ 許容領域は天然アミノ酸1のそれと同じであり、非天然アミノ酸1のヘリックス、 β -シートおよび β -ターン形成能は、非天然アミノ酸1の天然アミノ酸1との側鎖構造類似性(主鎖-側鎖相互作用)を考慮して、ChouとFasmanのパラメータに基づいて評価することができる⁴⁾。D- α -アミノ酸2の ϕ 、 ψ 許容領域はRamachandran mapにおいてアミノ酸1の許容領域を(ϕ , ψ)=(0, 0)を中心に反転した部分である⁵⁾。したがってアミノ酸1からなるポリペプチド鎖中にアミノ酸2を導入した場合には、アミノ酸2はタイプII型などの β -ターン構造の*i*+2番目のアミノ酸残基の主鎖二面体角を結果として取りやすく⁶⁾、 β -ターン構造の安定化に大きく寄与する⁶⁾。アミノ酸3の ϕ 、 ψ はアミノ酸1および2の許容領域の共通部分のみが許容されることになり、実質的にヘリックス領域のみが許容となる⁷⁾。その結果、アミノ酸3はヘリックス構造を著しく安定化

する⁸⁾。またこの許容領域はタイプIII型の β -ターン構造の*i*+1および*i*+2番目のアミノ酸残基の主鎖二面体角とも一致するため、*i*および*i*+3番目のアミノ酸残基の種類に応じて、アミノ酸3はタイプIII型の β -ターン構造も安定化する⁹⁾。アミノ酸4は自由度が低く、 β -ターン構造の*i*または*i*+2番目の位置を占めて β -ターン構造を安定化する¹⁰⁾。またアミノ酸5の ϕ 、 ψ 許容領域はプロリンのそれに近い¹¹⁾。一方、アミノ酸6では ϕ 、 ψ に相当する自由度がグリシンよりも著しく大きく、この残基で不規則構造となる¹²⁾。しかし、アミノ酸6は部分構造をもつペプチド鎖を近距離に保持することになり、ポリペプチドの超二次構造を分子設計するときに重要な役割を担わせることが可能となる。実際にこの考え方に基づいて、タンパク質をデザインすることも提案されている¹³⁾。

いずれにしても、ポリペプチドの三次元構造を任意にデザインし、高機能を発現させることは今後の課題であり、非天然アミノ酸を任意に導入するためにはタンパク質の化学合成法を確立することが重要となる。

文 献

- 1) 木川隆則他: 高分子, **39**, 500 (1990)
- 2) S.C. Stinson: *Chem. Eng. News*, **68** (29), 26 (1990); 岩月 誠: 高分子, **39**, 532 (1990)
- 3) G.E. Schultz, R.H. Schirmer: *Principles of Protein Structure*, Springer Verlag GmbH & Co. KG (1979)
- 4) M. Narita et al.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 773 (1989)
- 5) M. Narita et al.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4127 (1987)
- 6) S.J. Stradley et al.: *Biopolymers*, **29**, 263 (1990); W. F. Degrad: *Adv. Protein Chem.*, **39**, 51 (1988)
- 7) Y. Paterson et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2947 (1981)
- 8) M. Narita et al.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1473 (1985)
- 9) C. Toniolo et al.: *ISI Atlas Sci.: Biochem.*, **1988**, 225
- 10) A.C. Bach et al.: *Biopolymers*, **25**, S175 (1986)
- 11) C. Toniolo: *Int. J. Peptide Protein Res.*, **35**, 287 (1990)
- 12) M. Narita et al.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3553 (1986)
- 13) M. Mutter et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 535 (1989)

成田 光章 Mitsuaki Narita (東京農工大学工学部物質生物工学科・教授, 工博, 専門=ペプチド・タンパク質化学, 高分子反応)