報 文

[Nippon Nōgeikagaku Kaishi Vol. 62, No. 5, pp. 835~841, 1988]

モルフィセプチンの活性型立体配座 I†

中 馬 寛

(呉羽化学株式会社 IDR 開発室)

昭和 62 年 5 月 22 日 受 理

Bioactive Conformation of Morphiceptin (I)

Hiroshi CHUMAN

*Intelligence and Development Department, Kureha Chemical
Industry Co., Shinjuku-ku, Tokyo 160*

Conformational energy calculations were carried out on morphiceptin (Tyr-Pro-Phe-Pro-NH₂) and its five active analogs. It was assumed that morphiceptin and its analogs would take a specific common 3-dimensional structure when they were bound to the receptor. Only two different low-energy conformers, A 70 and C 15, were found to be common throughout morphiceptin and its analogs. The results obtained here indicate that either A 70 or C 15 is the probable bioactive conformation of morphiceptin.

(Received May 22, 1987)

緒 言

近年、医薬品の分子設計——ドラッグデザインの分野で主に薬物分子の 2 次元構造情報の観点から Hansch-藤田法に代表される自由エネルギー変化の線型性に基づく方法、あるいはパターン認識による方法が広く用いられ、それらの有用性が認識されている^(1~2)。他方、薬物分子の 3 次元立体構造情報に基づき、各種の情報を整理、解析していくことは薬物分子-受容体間相互作用への理解をはじめ、新しいドラッグデザインの方法として着目されてきている。ペプチド分子は一般にそのとりうる立体配座の多様性から、その受容体との結合時における 3 次元立体構造(活性型立体配座)を種々の実験的手法、あるいはここで述べる計算手法等を用いて推定することが最初の問題⁽³⁾となる。

1979 年、Brantl らは牛乳の構成成分 β-カゼインの分解物中から N 末端より Tyr-Pro-Phe-Pro の 1 次構造を有する β-キソモルフィンの誘導体と総称される鎮痛性ペプチドを単離し、これらが非ペプチド、モルフィネと同様に

μ 型鎮痛性受容体に結合することを報告した^(4~7)。β-キソモルフィンの誘導体、Tyr-Pro-Phe-Pro-NH₂ は μ 型鎮痛性受容体に強く結合し、かつ高い選択性を示し、モルフィセプチンと命名された^(8~10) (Table I 参照)。また、モルフィセプチンのアミノ酸置換アナログ体も数々合成され、そのうちいくつかはモルフィセプチン自身よりも μ 型鎮痛性受容体への結合活性が高いことが知られている(活性アナログ, Table II 参照)。モルフィセプチンの活性型立体配座は活性アナログに見られるアミノ酸置換に対して、その安定性が変化しない、あるいはより安定性が增强されると解釈される。言い換えれば、モルフィセプチンとその活性アナログの活性型立体配座は共通する空間構造をとり、その構造は μ 型鎮痛性受容体(鎮痛性受容体の構造は未知)の結合部位に対して相補的であると考えられる。

モルフィセプチンの活性型立体配座の推定を目的とし、モルフィセプチンおよびその活性アナログについての経験的分子力場計算法による立体配座解析の結果^(11~13)を報告する。

† 経験的分子力場計算法によるモルフィセプチンの活性型立体配座の推定 (I)

Table I. キャソモルフィン類, モルフィセプチン等の μ , δ 型鎮痛性受容体への結合活性⁽⁸⁾

β -Casomorphin fragments or analogs	¹²⁵ I-labeled FK 33824 IC ₅₀ (μ M)	¹²⁵ I-labeled [² D-Ala, ⁵ D-Leu] enkephalin IC ₅₀ (μ M)	$[\delta]/[\mu]$
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile (β -Casomorphin-7)	1.8	15	8
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro (β -Casomorphin-6)	15	270	17
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly (β -Casomorphin-5)	0.5	25	50
Tyr-Pro-Phe-Pro (β -Casomorphin-4)	1.2	70	58
Tyr-Pro-Phe-Pro-NH ₂ (Morphiceptin)	0.019	30	1579
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu	0.004	0.0016	4
Morphine	0.0004	0.035	88

μ 型鎮痛性アゴニスト, (¹²⁵I ラベル) FK 33824 [²D-Ala, ⁴(N-Me)Phe, ⁵Met(O)ol] エンケファリンと δ 型鎮痛性アゴニスト, (¹²⁵I ラベル) [²D-Ala, ⁵D-Leu] エンケファリンの受容体への結合を 50% 阻害する濃度 (IC₅₀), およびその比 ($[\delta]/[\mu]$).

Table II. モルフィセプチンとその活性アナログの μ 型鎮痛性受容体への結合活性⁽²²⁻²⁵⁾

Peptide	Relative μ -activity
¹ Tyr- ² Pro- ³ Phe- ⁴ Pro-NH ₂ (Morphiceptin)	=1.0
¹ Tyr- ² D-Ala- ³ Phe- ⁴ Pro-NH ₂	(51.0) ⁽²²⁾
¹ Tyr- ² Pro- ³ Phe- ⁴ D-Pro-NH ₂	15.0 ⁽²³⁾
¹ Tyr- ² D-Ala- ³ Phe- ⁴ D-Pro-NH ₂	(9.4) ⁽²⁴⁾
¹ Tyr- ² Pro- ³ (N-Me)Phe- ⁴ Pro-NH ₂	1.7 ⁽²³⁾
¹ Tyr- ² Pro- ³ (N-Me)Phe- ⁴ D-Pro-NH ₂	11.0 ⁽²³⁾

μ 型鎮痛性アゴニスト FK 33824 (Table I 説明参照, () はジヒドロモルフィネ) の受容体への結合を 50% 阻害するモルフィセプチンの濃度 (IC₅₀) を 1.0 としたときのモルフィセプチンのアナログの相対的活性値.

方 法

ペプチド専用経験的分子力場 ECEPP 83⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ においてはペプチド分子中の結合長, 結合角は一定とし, 回転しうる二面体角 (ϕ, ψ, ω, χ) (Fig.1 参照) のみを独立自由度として取り扱い, 立体エネルギー E_{tot} は静電相互作用項 E_{es} , 非結合相互作用項 E_{nb} , 二面体角のまわりのエネルギー項 E_{tor} , 水素結合項 E_{hb} の和として表現される.

$$E_{\text{tot}}(\phi, \psi, \omega, \chi) = E_{\text{es}} + E_{\text{nb}} + E_{\text{tor}} + E_{\text{hb}}$$

$$E_{\text{es}} = \sum_{i,j} q_i q_j / D r_{ij} \quad (1)$$

q_i , 原子 i の電荷; D , 誘導率 (2 に設定)

r_{ij} , 原子間距離

$$E_{\text{nb}} = \sum_{i,j} A r_{ij}^{-12} - B r_{ij}^{-6} \quad (2)$$

A, B , 原子種によって定まるパラメータ

$$E_{\text{tor}} = \sum_i \sum_k \frac{1}{2} V_k (1 + \cos k \theta_i) \quad (3)$$

θ_i , 二面体角; V_k, k 回周期のエネルギー障壁

Fig. 1. ポリペプチドの二面体角の定義⁽¹⁸⁾. 黒丸は炭素原子, 斜線は窒素原子, 点は酸素原子, 白丸は水素原子を表す. N-C α , C α -C', C'-N のまわりの二面体角を主鎖に沿って ϕ, ψ, ω と表わし, N 末端から C 末端に向かって時計まわりを正, 回転する軸の両側の原子がシスの状態を 0° と定義する. 側鎖についても同様で主鎖に近いほうから $\chi_1, \chi_2, \dots$ とする.

$$E_{\text{hb}} = \sum_{i,j} A' r_{ij}^{-12} - B' r_{ij}^{-10} \quad (4)$$

式(1)~(4)に現れる q_i, A, B, V_k, A', B' 等のパラメータはペプチド分子, 酵素の X 線結晶解析の結果, あるいはわれわれが先に行ったいくつかのペプチドモデル分子 (N-acetyl, N'-methyl amino acid amides) の非経験的分子軌道計算の結果等⁽¹⁹⁻²⁰⁾に基づき決定されている.

適当な初期配座を設定し, 二面体角の関数 E_{tot} を極

小化することによって、その最適化された配座、すなわち安定立体配座とその立体エネルギーが算出されるが、ペプチド分子の場合、次の2つが重要な問題となる。

a. 室温で分子は一般にそのエネルギー極小構造（安定立体配座）近傍を熱的にゆらいでいる。ペプチド分子において、熱的ゆらぎに起因するエネルギー、conformational entropy 項は無視できず、立体配座の安定性を考えるとき、立体エネルギーとともに conformational entropy 項を考慮する必要がある。

b. Fig. 2 にモルフィセプチンの2次元構造とともに、立体配座の自由度（合計17）を示したが、各二面体角のまわりに3個のエネルギー極小位置が存在すると仮定したとき、それらの組合せとして $3^7 \approx 10^8$ 個の立体配座を考慮する必要があるが生じる。このように3次元構造まで考えると、一般にペプチド分子には多数の構造が考えられる。安定立体配座は立体エネルギーを二面体角変数について極小化することによって求まるが、それは初期配座によって定まってしまう。したがって、効率よく初期配座を発生させることが重要となる。

a については安定立体配座近傍でのゆらぎによる conformational entropy 項を近似的に次式^(15,21)によって算出した。

$$-T\Delta S = (RT/2)\ln(\det \mathbf{F})$$

T , 絶対温度; R , 気体定数; $\det$, determinant

$\mathbf{F}$, 安定立体配座でのエネルギーの2次微係数行列 ($\partial^2 E_{\text{tot}} / \partial \theta_i \partial \theta_j$)

この conformational entropy 項を立体エネルギー極小値に加えた意味での室温における自由エネルギー値 F を用い、種々の安定立体配座の安定性を比較、検討する。

b については、今回はアミノ酸残基の *N*-acetyl, *N'*-methyl amide (ジペプチド) の安定立体配座を組み合わ

せて、初期配座を発生させる方法⁽¹²⁾を用いた。モルフィセプチンの構成アミノ酸残基、Tyr, Pro, Phe のそれぞれのジペプチドの安定立体配座をあらかじめ算出し、それらの組合せとして約 5000 個の初期配座を発生させた。

結 果

前節で述べた方法により発生させたモルフィセプチンの初期配座、約 5000 個について ECEPP 83 を用いてエネルギー極小化を行い、安定立体配座を算出した。最低立体エネルギーより 10 kcal/mol 以内の立体エネルギーを持つ安定立体配座については、さらにより精密なエネルギー極小化（収束条件；エネルギー変化、 1.0×10^{-2} kcal/mol 以内、各二面体角の変化、 5.0×10^{-3} deg. 以内）、および conformational entropy 項の計算を行った。ここで立体エネルギー 10 kcal/mol の上限値は1つのアミノ酸残基当りのエネルギー評価誤差、安定立体配座の考慮範囲を経験的に 2~3 kcal/mol-residue と見積もったことによる⁽¹⁷⁾。モルフィセプチン中に2個含まれる Pro 残基は、その主鎖がピロリジン環に含まれるため、二面体角 ϕ のとりうる値に制限があり ($\phi \approx -68^\circ$)、またその特徴的原子 C_β (ペプチド窒素原子に結合) と先行残基の側鎖原子 C_β (Fig. 1 参照) との間の立体的反発により、先行残基主鎖の二面体角 ϕ のとりうる値を $\phi > 0^\circ$ と制限することが知られている⁽²⁶⁾が、この制限のため、モルフィセプチンの低エネルギー安定立体配座の数は比較的少なく、22 種類（側鎖を考慮すると約 200 個）の安定立体配座がこの段階で得られた。次に Table II の5種類のモルフィセプチンの活性アナログの初期配座をモルフィセプチンの22種類の安定立体配座に基づき設定した。その際、それぞれの活性アナログに見られるアミノ酸置換が立体配座に及ぼす影響をあ

Fig. 2. モルフィセプチンの構造式。

Fig. 3. *N*-acetyl, *N'*-methyl alanyl amide の立体エネルギー。単位は kcal/mol。黒丸は立体エネルギー極小位置。点線は 298 K でのゆらぎの範囲を示す。

Fig. 4. *N*-acetyl, *N, N'*-dimethyl alanyl amide の立体エネルギー。Fig. 3 説明参照。

Fig. 5. モルフィセプチン conformer A70 の3次元立体構造。Computer Generated Movie System⁽²⁸⁾ による図示。黒丸は炭素原子、斜線は酸素原子、点は酸素原子、白丸は水素原子を表わす。

らかじめ考慮した。³(*N*-メチル)-Phe 置換アナログの場合、ペプチド窒素原子に結合するメチル基の存在により、その残基部分の立体配座 (ϕ , ψ) は無置換体 (³Phe) に比較し、何らかの立体的制約を受ける⁽³⁾と予想される。一般に *N*-メチル置換による立体配座への影響を調べる目的で、無置換体、置換体のそれぞれのペ

チドモデル分子 (ジペプチド), Ala の *N*-acetyl, *N'*-methyl amide と *N*-acetyl, *N, N'*-dimethyl amide の立体配座を ECEPP 83 により解析した。その結果を Fig. 3, 4 に (ϕ , ψ) 平面でのエネルギー等高線、エネルギー極小位置として示した。Fig. 3 中出现するエネルギー極小構造 (右まきヘリックス構造, $\phi = -75^\circ$,

Table III. モルフィセプチンとその活性アナログの安定立体配座, conformer A 70, C 15 の二面体角とエネルギー

	A 70						C 15					
	¹ Tyr	←	←	←	←	←	¹ Tyr	←	←	←	←	←
ϕ	67.	34.	68.	34.	66.	66.	46.	44.	48.	36.	47.	70.
ψ	83.	153.	82.	153.	83.	82.	91.	93.	97.	134.	87.	68.
ω	173.	178.	174.	178.	173.	173.	169.	175.	170.	180.	172.	-170.
χ^1	-65.	-76.	-64.	-76.	-65.	-65.	169.	164.	173.	167.	170.	-167.
χ^2	106.	111.	106.	111.	106.	107.	52.	51.	42.	42.	42.	50.
χ^6	180.	180.	180.	180.	180.	180.	2.	-1.	-3.	3.	3.	0.
	² Pro	² D-Ala	² Pro	² D-Ala	² Pro	←	² Pro	² D-Ala	² Pro	² D-Ala	² Pro	←
ϕ	-68.	-63.	-68.	-63.	-68.	-68.	-68.	-65.	-68.	-66.	-68.	-68.
ψ	160.	173.	156.	173.	168.	166.	176.	175.	-161.	-170.	166.	173.
ω	179.	-177.	179.	-178.	-179.	-175.	-178.	-179.	176.	-177.	-171.	174.
χ^1	—	37.	—	37.	—	—	—	35.	—	38.	—	—
	³ Phe	←	←	←	³ N-Me-Phe	←	³ Phe	←	←	←	³ N-Me-Phe	←
ϕ	-148.	-145.	-147.	-143.	-145.	-140.	48.	46.	58.	49.	43.	47.
ψ	87.	87.	65.	63.	82.	66.	78.	77.	64.	63.	84.	65.
ω	171.	171.	-169.	170.	174.	-168.	177.	180.	-164.	-166.	171.	-169.
χ^1	-70.	-64.	-69.	-60.	-61.	-57.	-53.	-56.	-43.	-53.	-59.	-59.
χ^2	113.	115.	116.	115.	114.	117.	115.	106.	115.	103.	107.	120.
	⁴ Pro	←	⁴ D-Pro	←	⁴ Pro	⁴ D-Pro	⁴ Pro	←	⁴ D-Pro	←	⁴ Pro	⁴ D-Pro
ϕ	-68.	-68.	68.	68.	-68.	68.	-68.	-68.	68.	68.	-68.	68.
ψ	81.	81.	-80.	-81.	82.	-80.	98.	96.	-77.	-77.	100.	-76.
ω	177.	177.	-178.	-177.	177.	-178.	178.	178.	-178.	-179.	179.	180.
ΔE	6.0	6.0	4.3	8.1	0.3	0.0	4.8	5.2	4.9	5.9	0.0	3.0
$-T\Delta S$	-4.5	-4.2	-3.9	-3.1	-2.6	0.0	-1.7	-1.2	-2.1	-0.6	0.0	2.5
ΔF	1.5	1.8	0.4	5.0	-2.3	0.0	3.1	4.0	2.8	5.3	0.0	5.5

$\Delta E = E - E_0$, $-T\Delta S = -TS - (-TS_0)$, $\Delta F = F - F_0$. E_0 , $-TS_0$, F_0 はそれぞれのペプチド分子の最低立体エネルギーを持つ安定立体配座の立体エネルギー, conformational entropy 項, 自由エネルギー. 温度 $T = 298$ K.

$\phi = -30^\circ$ 付近) が N -メチル置換により Fig. 4 中では消失し, その付近はエネルギー的に不安定なことがわかる. このような考察より [$^3(N$ -メチル)-Phe] モルフィセプチン, [$^3(N$ -メチル)-Phe, 4D -Pro] モルフィセプチンの初期配座設定の際, 除外すべきモルフィセプチンの安定立体配座を検討した. (この場合, 3位の残基が右まきヘリックス構造をとる可能性が少ないことは, 前述の 4 Pro 残基の先行残基の立体配座に及ぼす影響と一致し, 既に右まきヘリックス構造は除外されている.) 同様に D -アミノ酸置換の影響は, L -Ala のジペプチドの場合 (Fig. 3) と Fig. 3 の原点 ($\phi = 0^\circ$, $\psi = 0^\circ$) に関して対称な D -Ala のジペプチドの場合を比較することにより推察され, D -アミノ酸置換を含む活性アナログの初期配座設定の際に, その影響をあらかじめ検討した.

以上のようにモルフィセプチンの 22 種類の低エネルギー安定立体配座を基にし, かつそれぞれの活性アナログの置換の影響を考慮して, 活性アナログの初期配座を

設定した. それらをエネルギー極小化し, 5種類の活性アナログの安定立体配座を算出した. モルフィセプチンとその活性アナログの安定立体配座の室温でのゆらぎの大きさを考慮して, 全体の立体配座の形成の核となる 2, 3 位のアミノ酸残基主鎖の二面体角 (ϕ , ψ) および 1, 3, 4 位のアミノ酸残基側鎖の原子, N 末端アミノ基, C 末端アミド基の相対的空間配置が, モルフィセプチンを含めた 6 種類のペプチド分子に共通すると思われる立体構造をコンピュータグラフィックスを併用して捜し出した.

ここで, 安定立体配座におけるゆらぎの大きさは,

$$\Delta\theta_i = (RTF_{ii}^{-1})^{1/2}$$

$\Delta\theta_i$, 二面体角 θ_i のまわりのゆらぎの最大幅

F_{ii}^{-1} , 安定立体配座での立体エネルギーの 2 次微係数行列の逆行列 (i , i) 成分

と近似的に評価した⁽²⁷⁾.

この結果, Table III に示す 2 種類の安定立体配座,

Fig. 6. モルフィセプチン conformer C15 の3次元立体構造. Fig. 5 説明参照.

Fig. 7. Conformer A70 の各二面体角のゆらぎの大きさ. 実線はモルフィセプチン, 点線はアナログ Tyr-Pro-(N-Me)Phe-D-Pro-NH₂ を表す. 温度 298 K.

Fig. 8. Conformer C15 の各二面体角のゆらぎの大きさ. Fig. 7 説明参照.

conformer A70, C15 が見出された. すなわち, モルフィセプチンおよびその5種類の活性アナログのそれぞれの安定立体配座, conformer A70 と C15 は, 主鎖の立体配座および側鎖の相対的空間配置に共通性があり, かつ, それぞれの最安定立体配座より約 5 kcal/mol 以内の低い自由エネルギーを持つ. モルフィセプチンの conformer A70, C15 を Fig. 5, 6 に示した. conformer A70 には分子内水素結合は存在しないが, C15 には Tyr 側鎖-OH と C 末端-NH₂ との間に水素結合が存

在する. モルフィセプチンの conformer A70 と C15 について各二面体角のゆらぎの大きさをそれぞれ Fig. 7, 8 に示した. conformer C15 の分子内水素結合の影響が Tyr 側鎖部分をはじめとして現れ, C15 は全体的に A70 に比較して, rigid な構造になっている. また, この結果, Table III に示されているように, モルフィセプチンとその5種類の活性アナログの conformer C15 はゆらぎが小さいため conformational entropy 項の寄与が, A70 に比較して小さい.

ここで得られた2種類のモルフィセプチンの安定立体配座, conformer A70, C15 のいずれかが活性型立体配

座であると推定されるが、続報においてさらに別の観点から、これらの安定立体配座について検討を行う予定である。

考 察

本報告で得られた2種類のモルフィセプチンの推定活性型立体配座に基づき、それらの立体配座をより安定化するアミノ酸置換、あるいは逆に不安定化するアミノ酸置換による特異的アナログを経験的分子力場計算法による解析から提案し、実際に合成、結合活性を評価することによって、推定活性型立体配座の妥当性が議論できよう。

実験的なオリゴペプチドの立体配座解析法として NMR, CD (円二色性スペクトル), X線結晶解析などが知られているが、その結果得られる立体配座に関する情報はペプチド分子の存在状態に依存し、生理活性ペプチドの活性型立体配座の情報は通常得がたい場合が多い。本報告で述べたような経験的分子力場計算法を用いる生理活性ペプチドの活性型立体配座の推定は、受容体との相互作用による作用発現の過程の解明、ドラッグデザインにとって有用であろう。

本報告の続報において、モルフィセプチンと同じく μ 型鎮痛性受容体に結合する非ペプチド、モルフィネ類縁体とモルフィセプチンの推定活性型立体配座との空間構造、静電ポテンシャルの類似性を比較、検討し、また推定活性型立体配座の動的挙動の解析結果についても報告する予定である。

- (1) 藤田稔夫ら：「薬物の構造活性相関 [I]」, 構造活性懇話会編, 南江堂, 1979.
- (2) 藤田稔夫ら：「薬物の構造活性相関 [II]」, 構造活性懇話会編, 南江堂, 1982.
- (3) F. A. Momany : "Topics in Current Physics," Vol. 26, ed. by R. M. Metzger, Springer Verlag, Berlin, 1981, p. 41.
- (4) V. Brantl, H. Teschenmacher : *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **306**, 301 (1979).
- (5) V. Brantl, H. Teschenmacher, A. Henschen and F. Lottspeich : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **Bd. 360**, 1211 (1979).
- (6) A. Henschen, F. Lottspeich, V. Brantl and H. Teschenmacher : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **Bd. 360**, 1217 (1979).
- (7) F. Lottspeich, A. Henschen, V. Brantl

- and H. Teschenmacher : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **Bd. 361**, 1835 (1980).
- (8) K.-J. Chang, A. Killian, H. Hazum and P. Cuatrecasas : *Science*, **212**, 75 (1981).
- (9) A.-Z. Chang, J.-K. Chang and G. W. Pasternak : *Life Sci.*, **28**, 2829 (1981).
- (10) K.-J. Chang, P. Cuatrecasas, E. T. Wei and J.-K. Chang : *Life Sci.*, **30**, 1547 (1982).
- (11) 中馬 寛, F. A. Momany : 第12回構造活性相関シンポジウム講演要旨集, 1984, p. 293.
- (12) 中馬 寛 : 第14回構造活性相関シンポジウム講演要旨集, 1986, p. 322.
- (13) H. Chuman : Abstracts of Papers, Symposium on Three-Dimensional Structures and Drug Action, Tokyo, September, 1986, p. 34.
- (14) H. Chuman and F. A. Momany : "Peptides," ed. by V. J. Hruby and D. H. Rich, Pierce Chemical Co., IL., 1983, p. 825.
- (15) H. Chuman, F. A. Momany and L. Schäfer : *Int. J. Pept. Protein Res.*, **24**, 233 (1984).
- (16) H. Chuman and F. A. Momany : *Int. J. Pept. Protein Res.*, **24**, 249 (1984).
- (17) F. A. Momany and H. Chuman : *Methods Enzymol.*, **124**, 2573 (1986).
- (18) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature 1969 : *Biochemistry*, **9**, 3471 (1970).
- (19) L. Schäfer, V. J. Klimkowski, F. A. Momany, H. Chuman and C. V. Alsenoy : *Biopolymers*, **23**, 2335 (1984).
- (20) J. N. Scarsdale, C. V. Alsenoy, V. J. Klimkowski, L. Schäfer and F. A. Momany : *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3483 (1983).
- (21) N. Go and H. A. Scheraga : *J. Chem. Phys.*, **51**, 4751 (1969).
- (22) V. Brantl, A. Pfeiffer, A. Hertz, A. Henschen and F. Lottspeich : *Peptides*, **3**, 793 (1982).
- (23) K.-J. Chang, E. T. Wei, A. Killian and J.-K. Chang : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **227**, 403 (1983).
- (24) H. L. Ruethrich, H. T. Spieler, A. Barth and K. Neubert : *Peptides*, **5**, 473 (1984).
- (25) S. J. Li and J. S. Han : *Eur. J. Pharmacol.*, **99**, 91 (1984).
- (26) P. R. Schimmel and P. J. Flory : *J. Mol. Biol.*, **34**, 105 (1968).
- (27) M. Go and N. Go : *Biopolymers*, **15**, 1119 (1976).
- (28) 岡田高光, 佐々木幹夫 : NICOGRAPH '85 セミナー要旨集, 1985, B3-8.