

氏 名	田 中 清 治 た なか せい じ
学 位 の 種 類	工 学 博 士
学 位 記 番 号	工 博 第 303 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	工 学 研 究 科 高 分 子 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Theoretical Studies on Conformational Properties of Polypeptides and Biopolymers (ポリペプチドおよび生体高分子の分子形態に関する理論的研究)

(主 査)
論文調査委員 教 授 中 島 章 夫 教 授 稲 垣 博 教 授 伊 勢 典 夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は非解離性側鎖，解離性側鎖をもつポリペプチド単独重合体，各種のポリペプチド共重合体，ならびにデオキシ核酸などの分子鎖のジメンションを分子パラメータならびに非結合原子間のポテンシャルを基礎にして統計力学的に計算考察した結果をまとめたもので，9章より成っている。

第1章は分子鎖の統計に関する概説と全論文に対する緒論である。

第2章はポリグリシン，ポリ-L-アラニン，ポリ-N-メチルグリシン，およびポリ-N-メチル-L-アラニンのコイル形態における非摂動鎖の広がりをもとに，ボンド長，ボンド角，内部回転角，ならびに非結合原子間のファン・デル・ワールズ相互作用，双極子相互作用を考慮し，行列を用いる方法によって計算し，分子鎖の特性比としてそれぞれ2.17, 8.38, 2.97, および0.58なる数値を得た。ポリグリシン，ポリ-N-メチル-L-アラニンについては実験値は未知であるが，他の2つのものに対する計算値は現在までに得られた実験結果と比較して妥当なものである。

第3章では第2章で用いた4種類の成分から2つを選んで構成される6種類の2成分共重合体，ならびにD, L-アラニン共重合体およびD, L-N-メチルアラニン共重合体について，単独重合体に対する前章の取り扱いを共重合体に拡張し，マルコフ鎖模型を用いて非摂動鎖の特性比を共重合組成，シーケンス確率の関数として計算した。得られた結果から，等モルD, L-共重合体の鎖の広がりがポリマーの立体規則度に著しく依存すること，またN-メチルアラニン残基が共重合体鎖のジメンションに顕著な効果を与えることなどが指摘された。得られた理論曲線は，共重合体の分子鎖の広がりの実測値から鎖中における両成分残基の配列様式を推定することを可能にするものである。

第4章では第2章で得られたポリ-L-アラニン型分子の非摂動鎖の特性比の理論値を実験的に確める目的でポリ-L-グルタミン酸- γ -メチルの希薄溶液中での鎖の広がりが測定された。分子量の異なる一連のポリマーが合成され，そのおのおのについてm-クレゾール中での浸透圧測定から数平均分子量，またジクロロ酢酸を溶媒として極限粘度数が測定され，それらの結果をもとに非摂動鎖の特性比が求められた。

実測値は第2章で得られた計算値とよい一致を示し、このことから理論計算に用いられた分子パラメータやポテンシャル関数が妥当であることが指摘された。

第2章から第4章までの取り扱いでは鎖のアミドおよびイミド結合はいずれもトランス配座であると仮定したが、この仮定はアミド結合については妥当であるがイミド結合についてはシス配座の存在についても考察が必要である。分子鎖中で連続して存在する3個のイミド結合について、両側がトランス配座で中央がシス配座の場合をⅠ型、両側がトランスとシス配座で中央がシス配座の場合をⅡ型として区別すると、Ⅱ型はモノマー残基間の内部回転が相関しない鎖として取り扱えるがⅠ型では残基間の内部回転の相関を考慮しなくてはならない。

第5章前半で、著者はイミド結合に関しシスとトランス配座が混在する場合の鎖の広がり、Ⅱ型に属するポリ-L-プロリンを例にとりて考察した。一方、Ⅰ型の場合の鎖の広がり計算はモンテカルロ法を用いてはじめて達成される。第5章後半はⅠ型ポリペプチドのモデルとして立体不規則性のポリ-1, 4-イソプレンならびにポリ-1, 4-ブタジエンを選びそれらの鎖の広がりを Mark の模型に従って検討したもので、シス配座がトランス配座のシーケンス中に孤立して分布する場合にはトランス配座がシス配座のシーケンス中に孤立して分布する場合よりも顕著に鎖の特性比を低下させることを明らかにした。

第6章では解離性の側鎖をもつポリペプチドのランダムコイル形態における鎖エントロピーを解離基の符号、側鎖の長さを考慮して計算した。鎖エントロピーは計算によって求められた形態エネルギー等高線図から計算され、ポリ-L-アスパラギン酸やポリ-L-グルタミン酸のような酸性のポリペプチドではヘリックス形態は非解離状態よりも解離状態においてより安定であるが、ポリ-L-リジンのような塩基性ポリペプチドではヘリックス形態は解離によって不安定化されることが指摘された。これらの理論的結論は pH で誘起されるポリペプチドの転移に関する実験結果を矛盾なく説明するものである。

第7章はデオキシ核酸をランダム共重合体あるいはマルコフ型共重合体として取扱い、モンテカルロ法によって鎖のヘリックス-コイル転移を厳密に計算した結果を述べたもので、温度に関する転移の幅は共重合体の塩基組成とシーケンス分布の両者に強く依存すること、またマルコフ鎖の場合には融解温度の移動がシーケンス分布に依存することなどが明らかにされた。

第8章はポリ-L-アラニンのランダムコイル鎖形態を排除体積効果を考慮に入れモンテカルロ法により計算する方法を提案したもので、エネルギーとして hard-sphere ポテンシャル、Lennard-Jones 型の非結合原子間相互作用、双極子間の静電相互作用の3つが考慮された。摂動状態における分子の鎖端間距離の自乗平均 $\langle R^2 \rangle$ ならびに慣性半径の自乗平均 $\langle S^2 \rangle$ に関する計算結果は、格子モデルおよび非格子モデルを用いて行なわれたモンテカルロ計算の結果と良好な一致を示した。

第9章はヘリックス-コイル転移域におけるポリ-L-アラニンの鎖形態に与える長距離相互作用の効果をモンテカルロ法によって検討したもので、ランダムコイル部分の鎖形態に関しては前章の取り扱いを、ヘリックス-コイル転移に関しては Zimm-Bragg 理論を巧妙に組合わせたものである。計算は重合度151の鎖について行なわれ、 $\langle R^2 \rangle$ および $\langle S^2 \rangle$ がヘリックス含率の関数として求められ、排除体積効果が論議された。

論文審査の結果の要旨

本論文は非解離性側鎖、解離性側鎖をもつポリペプチド単独重合体、ポリペプチド各種共重合体、ならびにデオキシ核酸などについて、分子パラメータおよび非結合原子間の各種のポテンシャル関数に基づいて分子鎖のコンホメーションを理論的に検討したもので、得られた注目すべき成果は次のようにまとめられる。

1) ポリペプチドの分子鎖のコンホメーションを論議する上で基準とみなすことができる4つのポリペプチド、すなわち、ポリグリシン、ポリ-L-アラニン、ポリ-N-メチルグリシンならびにポリ-N-メチル-L-アラニンについて、分子中に含まれる各ボンドの長さ、各ボンド角、内部回転および非結合原子間の各種相互作用を厳密に考慮し、理想状態における分子鎖の広がりを統計力学的に求めた。

2) 上記4種類の成分のうち2つを組合せて構成される6種類の2成分共重合体、ならびにL-モノマーとその光学異性体であるD-モノマーから構成されるD, L-共重合体について、理想状態における分子鎖の広がりを共重合体の組成ならびに共重合体鎖中で成分が連続する確率の関数として計算し、鎖形態に与える共重合成分の種類、共重合体の組成と組成分布の効果について定量的な関係を導いた。これらの結果はペプチド共重合体分子のマイクロ構造を解明する上で貢献するところが大きい。

3) ポリペプチド分子鎖中におけるイミド結合の配座に関する知見はまだ極めて僅かであるが、著者はイミド結合に関するシスおよびトランス配座の混在が分子の鎖形態に与える効果を検討する目的でそのモデルとして立体不規則性のポリ-1, 4-イソプレンならびにポリ-1, 4-ブタジエンを選び、二重結合がシスおよびトランス配座として存在する場合の効果を定量的に検討し、トランス配座のシーケンス中にシス配座が点在するときはシス配座のシーケンス中にトランス配座が点在するときよりも顕著に鎖の特性比を低下させることを指摘した。この結論はポリペプチド鎖中のイミド結合の配座に関して示唆を与えるものである。

4) 解離性の側鎖をもつ酸性ポリペプチドならびに塩基性ポリペプチドについて鎖エントロピーを側鎖の長さの関数として計算し、ヘリックス形態は酸性ポリペプチドの場合には解離状態で安定であり、一方、塩基性ポリペプチドの場合には逆に非解離状態で安定であることを指摘した。この研究結果により pH で誘起されるポリペプチドの転移に関する実験結果に対し理論的な支持が与えられた。

5) マルコフ鎖の仮定のもとで分子構造を忠実に取り入れてデオキシ核酸のヘリックス-コイル転移をモンテカルロ法で検討し、温度に関する転移の幅と塩基組成の間に実験値と対比しうる極めて注目すべき関係を導いた。この結果はポリヌクレオチドに関する今後の研究に資するところが大きい。

6) ポリ-L-アラニンについてランダムコイル状態ならびにヘリックス-コイル転移領域における排除体積効果をモンテカルロ法を用いてする厳密な計算で検討し、注目すべき結論を導いた。

以上を要するに、この論文はポリペプチドやデオキシ核酸など生体高分子とも密接な関連のある高分子について、それらの分子形態を独創的な理論手法を用い精力的に解明したものであり、学術上はもとより工業上にも寄与するところが少なくない。

よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。