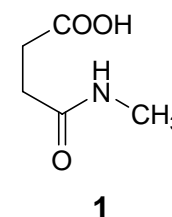


タンパク質中におけるスクシンイミド生成における水分子の関与

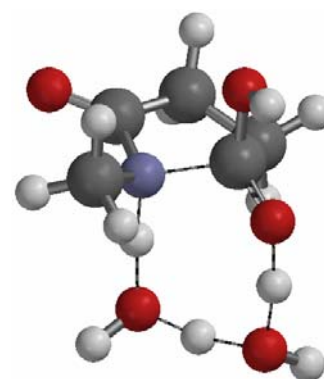
○松谷佳大¹, 小林佳奈¹, 小田彰史^{1,2}, 高橋央宜¹¹東北薬科大学 (〒981-8558 仙台市青葉区小松島 4-4-1)²大阪大学蛋白質研究所 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2)

【緒言】タンパク質中におけるアスパラギン酸 (Asp) 残基は、 β -Asp 残基への異性化およびラセミ化を起こしやすく、このことが、加齢および加齢性疾患と関係していることが知られている[1]。Asp 残基のこれらの反応は、脱水を伴う分子内環化により生成する5員環スクシンイミド中間体を經由して起こると考えられている。短いペプチドを用いた実験では、この環化反応の活性化エネルギーが約 22 kcal mol^{-1} と求められている[2]。一方、モデル化合物を用いた量子化学計算も行われているが、計算された活性化障壁は、いずれも実験による活性化エネルギーよりかなり高い[3]。計算では、*gem*-ジオールを經由する2段階機構において、水1分子の触媒的関与による活性化障壁の大きな低下も示されている。しかし、実験結果との対応は依然として良くない。本研究では、水2分子が関与する機構について、密度汎関数法 (DFT) 計算により検討した。

【方法】モデル化合物として **1** を用いた。**1** では、Asp 残基の α 炭素上の窒素が水素に置き換えられているが、この部分は反応部位から比較的離れており、反応機構に大きな影響は与えないと考え、今回はこの単純化したモデル化合物を用いることとした。また、側鎖の酸は、カルボキシル炭素が求核攻撃を受けることから、非解離形とした。計算は Spartan'04 を用いて行った。汎関数には B3LYP, 基底関数には 6-31+G**を用いた。



【結果と考察】**1** の N 原子は、Asp に隣接する残基の N 原子である。これが、Asp 側鎖のカルボキシル炭素を攻撃することにより、5員環が形成される。このとき、NH から側鎖カルボニル酸素へのプロトン移動が起こると *gem*-ジオールが生成し、さらに *gem*-ジオールからの脱水により、スクシンイミドが生成する。本研究では、上記のプロトン移動が水2分子を介して進む機構を調べたが、水1分子の場合からの活性化障壁の低下はわずかであった。遷移状態の構造を右図に示した。図の上部が形成しつつある5員環で、側鎖のカルボキシル基が右側手前にある。図の下方では、2個の水分子を介したプロトンリレーが進行している。結果の詳細は当日報告する。



参考文献

[1] 藤井紀子, 本間浩, 実験医学, **26**, 1278 (2008).[2] T. Geiger, S. Clarke, *J. Biol. Chem.* **262**, 785 (1987).[3] S. Catak et al., *J. Phys. Chem. A* **113**, 1111 (2009), and references cited therein.