

セリン残基のエノール化における側鎖 C-O 結合超共役の重要性

○高橋央宜¹, 小林佳奈¹, 小田彰史^{1,2}¹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) 残基やセリン (Ser) 残基のラセミ化は、白内障やアルツハイマー病などの加齢性疾患と関係している[1]。Asp 残基は最もラセミ化しやすいアミノ酸残基として知られており、5員環スクシンイミド中間体を經由する反応機構が受け入れられている。一方、Ser 残基のラセミ化は、高齢者の脳のエリジン塩基性タンパク質 (MBP) やアルツハイマー病患者の脳のβアミロイドにおいて観察されている。しかし、タンパク質・ペプチド中における Ser 残基ラセミ化の反応機構については、実験的にも理論的にも研究が行われていない。最近我々は、スクシンイミド中間体のラセミ化について量子化学計算を行った[2]。ラセミ化には、α水素が引き抜かれてエノール化が起こることが必要であるが、このエノール化は水分子2個を介して進む可能性が高いことが示された (図1)。さらに、Ser 残基を含むモデル化合物 **1** についても検討し、Ser 残基のラセミ化が同様のエノール化を經由して進むことを提唱した[3]。本発表では、Ser 残基のエノール化が起こりやすい理由について、計算結果に基づいて考察する。

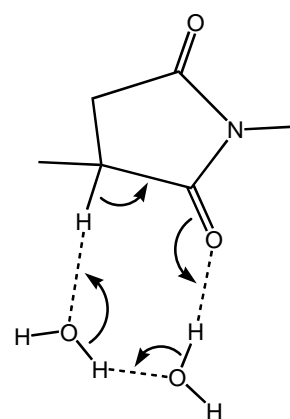
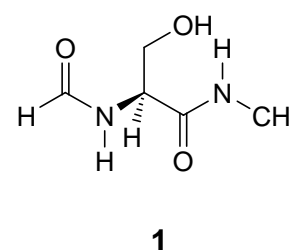


図1



1

【方法】モデル化合物 **1** について、水2分子を介するエノール化の遷移状態を、密度汎関数法 (DFT) 計算により求めた。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。また、遷移状態からの IRC 計算を行い、遷移状態に直結した反応物の配座を特定した。

【結果と考察】配座の異なる3種の遷移状態を見つけることができた。そのうち、最もエネルギーの低い遷移状態 (TS1) では、開裂する C-H 結合と側鎖の C-O 結合が antiperiplanar の関係にあった。反応物からの結合長の変化や HOMO の広がりを解析した結果、TS1 では、プロトン解離に伴ってα炭素に蓄積する負電荷が、側鎖 C-O 結合の負の超共役によって非局在化していることがわかった。

参考文献

- [1] 藤井紀子, 本間浩, 実験医学, **26**, 1278 (2008).
 [2] O. Takahashi et al., *The 1st International Conference of D-Amino Acid Research*, O-16.
 [3] O. Takahashi et al., *The 1st International Conference of D-Amino Acid Research*, P-4.