

14 ペプチド・タンパク質中におけるスクシンイミドの生成と加水分解: 量子化学計算からの新知見

Formation and Hydrolysis of Succinimide Derivatives in Peptides and Proteins:
New Insights from Quantum Chemical Calculations

高橋央宜¹, 鶴田萌¹, 松谷佳大¹, 小林佳奈¹, 小田彰史^{1, 2}
(¹東北薬大薬, ²阪大蛋白研)

Ohgi Takahashi¹, Moe Tsuruta¹, Yoshihiro Matsuya¹, Kana Kobayashi¹, Akifumi Oda^{1,2}
(¹Tohoku Pharmaceutical University, ²Osaka University)

【緒言】 タンパク質を構成する個々のアミノ酸残基の化学的特性を明らかにすることは、物質および生命の進化の観点からも意義があると思われる。アスパラギン酸 (Asp) 残基は、β-アスパラギン酸 (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。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経由して起こると考えられている。スクシンイミド中間体が加水分解すると、Asp または β-Asp 残基が生成する。L-Asp 残基を含むヘキサペプチドを用いた実験では、この環化と加水分解の活性化エネルギーが、いずれも約 22 kcal mol⁻¹ と求められている [1]。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もかなり高い。計算では、5 員環 gem-ジオールを経由する 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、Asp 残基を含むペプチド・タンパク質の部分構造に相当するモデル分子を用い、水 1~3 分子を配置して、量子化学計算により反応機構の検討を行った。

【計算】 密度汎関数法 (DFT) により、エネルギー極小構造および遷移状態を求めた。汎関数には B3LYP, 基底関数には 6-31+G**を用いた。プログラムには Spartan'08 を用いた。

【結果と考察】 gem-ジオールの生成について、ペプチド結合の互変異性化を伴う新しい反応経路を見出した。また、水分子の数を増やすことにより、全体的に活性化障壁の低下が見られ、実験との一致が改善された。今回得られた特に重要な知見は、次の 3 つである。1) Asp 残基の C 末端側のペプチド結合は、イミノール体への互変異性化を比較的起こしやすいと考えられる。これは、側鎖のカルボキシル基が、プロトンリレーに関与できるためである。2) スクシンイミドの前駆体である gem-ジオールは、イミノール体を経由して生成する可能性が高い。同様に、スクシンイミド中間体の加水分解においても、初めに生成した gem-ジオールが、イミノール体を経由して Asp または β-Asp 残基を与えると考えられる。3) gem-ジオールの脱水、およびその逆反応であるスクシンイミドへの水の付加においては、水 3 分子によるアシストが重要であると考えられる。

[1] T. Geiger and S. Clarke, *J. Biol. Chem.* **262**, 785 (1987).