

# 26G-pm01

アスパラギン酸の異性化に関わる側鎖の立体配座： $\alpha$ A クリスタリン模擬ペプチドの高分解能  $^1\text{H-NMR}$  解析

○安岐 健三<sup>1</sup>, 岡村 恵美子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>姫路獨協大薬)

【目的】老人水晶体タンパク質  $\alpha$ A クリスタリン中で部位特異的 (Asp58、151) に D- $\beta$ -Asp が顕著に蓄積することが見出されている。しかしながら、何故部位特異的に D- $\beta$ -Asp が蓄積するのかわかっていない。そこで、本研究では、L- $\alpha$ -、D- $\alpha$ -、D- $\beta$ -Asp58 を含む  $\alpha$ A クリスタリン模擬ペプチド (T6: T<sup>55</sup>VFD<sup>58</sup>SGISEVR<sup>65</sup>) を合成し、ペプチド中の Asp58 側鎖の立体配座から異性体の安定性の比較を行うことを目的とした。

【方法】L- $\alpha$ -(T6L $\alpha$ ), D- $\alpha$ -(T6D $\alpha$ ), D- $\beta$ -Asp(T6D $\beta$ )を含む T6 ペプチドに対し、高分解能  $^1\text{H-NMR}$  測定を行った。得られた Asp H $\alpha$ -H $\beta$  カップリング定数から、側鎖立体配座 trans(T), gauche<sup>+</sup>(G<sup>+</sup>), gauche<sup>-</sup>(G<sup>-</sup>)の population をそれぞれの異性体について算出した。さらに、異性化が起こりにくい L- $\alpha$ -Asp76 を含む LD<sup>76</sup>VK ペプチドについても同様の測定を行い T6L $\alpha$  と比較した。

【結果と考察】T6L $\alpha$  では G<sup>+</sup>が 39%と最も大きく、T6D $\alpha$  では G<sup>-</sup>が最も優位だった。これとは対照的に、T6D $\beta$  では T が 50%以上を占めていた。さらに、T は T6L $\alpha$  より LD<sup>76</sup>VK の方が多かった。一般に結合型アミノ酸中の Asp の異性化は側鎖カルボン酸炭素(CCOO)に C 側隣接残基の主鎖のアミド窒素(N)が攻撃し、環状のスクシンイミドを形成することにより進行する。G<sup>+</sup>, G<sup>-</sup>では T よりも CCOO<sup>-</sup>と N の距離が近いため、この反応には有利であり、 $\alpha$ -Asp から  $\beta$ -Asp に異性化しやすいと考えられる。一方、D- $\beta$ -Asp は T が多くスクシンイミドを形成しにくいために安定であり徐々に蓄積するものと予想される。さらに T6L $\alpha$  と LD<sup>76</sup>VK の比較から、Asp 異性化の部位特異性は T の population の違いに起因すると考えられる。

【参考文献】Aki K, Okamura E (2015) Biophys. Chem. 196, 10-15