

N メチルペプチドに適用可能なカープラス式の導出

(東大院工¹・東大院薬²) ○白鳥 陽太¹・上田 卓見²・竹内 恒²・森本 淳平¹・山東 信介¹

Parameterization of Karplus Equation for *N*-Methylated Peptides (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, ²*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*) ○Yota Shiratori,¹ Takumi Ueda,² Koh Takeuchi,² Jumpei Morimoto,¹ Shinsuke Sando¹

For structure determination of peptides, the NOE intensity which depends on the internuclear distance, and the spin-spin coupling constant $^3J_{\text{HN-CH}}$ which depends on dihedral angle ϕ , are used. In contrast, for structure determination of *N*-methylated peptides, only NOE has been used. Thus, the available information that can be utilized for structure determination is less for *N*-methylated peptides than standard peptides, and the accuracy of structure determination is lower. A method to estimate ϕ angle of *N*-methylated peptides has been desired to improve the accuracy of structure determination.

For peptides, the correlation between dihedral angle ϕ and spin-spin coupling constant $^3J_{\text{HN-CH}}$ is described by a Karplus equation. Therefore, ϕ angle of peptides in solution can be estimated from experimental 3J values and the Karplus equation. However, because amide protons are missing due to *N*-methylations, this Karplus equation cannot be applied to *N*-methylated peptides, making it difficult to estimate the ϕ angle of *N*-methylated peptides. In this study, we clarified the relationship between the backbone ϕ angle and spin-spin coupling constant $^3J_{\text{CN-CH}}$ through NMR measurements of cyclic peptides containing *N*-methylalanine residues¹⁾ and derived a Karplus equation which can be applied to *N*-methylated peptides.

Keywords : *N*-Methylated Peptides; Karplus Equation; Nuclear Magnetic Resonance (NMR); Structure Analysis

通常、ペプチドの立体構造推定には、核間距離に依存する NOE 強度と二面角 ϕ に依存するスピン-スピンカップリング定数($^3J_{\text{HN-CH}}$)を用いる。これに対して、*N* メチルペプチドの立体構造推定には NOE のみが用いられてきた。そのため、ペプチドと比較して、立体構造推定に利用できる実験値が少なく、立体構造推定の精度が低い。従って、立体構造推定の精度を上げるために、*N* メチルペプチドの二面角を推定する手法が望まれる。

ペプチドの二面角 ϕ と $^3J_{\text{HN-CH}}$ 値の相関はカープラス式によって記述され、 3J 値の測定によりペプチドの二面角 ϕ が推定できる。*N* メチルペプチドについては、*N* メチル化によってアミドプロトンが失われており、既存のペプチドのカープラス式が適用できないため、二面角 ϕ の推定が困難である。そこで本研究では、*N* メチルアラニン残基を含む環状ペプチド¹⁾の NMR 測定を通じて二面角 ϕ と $^3J_{\text{CN-CH}}$ 値との関係を明らかにし、*N* メチルペプチドに適用可能なカープラス式を導出した。

- 1) J. Chatterjee, D. Mierke, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15164.