## 4P090

## リン脂質スフィンゴミエリン分子の構造とNMRスペクトルに関する 理論的研究(2)

(金城大・社福<sup>1</sup>・金沢大院・自然<sup>2</sup>) ○川辺 弘之<sup>1</sup>, 杉森 公一<sup>1</sup>, 長尾 秀実<sup>2</sup>, 西川 清<sup>2</sup>

【序】リン脂質スフィンゴミエリン(SM)は、生体膜の構成要素の1つであり脳や神経組織 に多く含まれる。Yappertらは、白内障患者の水晶体から取り出した試料からスフィンゴミエ リン分子の構造を帰属し[1,2]、経年劣化によるカルシウムイオン濃度の上昇により秩序を持 っことを指摘している[3]。以前我々は、スフィンゴミエリン分子とその水素付加誘導体 (DHSM)について密度汎関数計算を行い、その立体異性とカルシウムイオン配位の関係に ついて報告した[4]。本研究では、密度汎関数計算により得られたスフィンゴミエリンおよび の構造異性体について NMR-GIAO 計算を行い、実験との比較・議論を行う。



Figure 1. Chemical structure of sphingomyelin and the truncated model.

【計算方法】スフィンゴミエリンは、疎水性のスフィンゴシンとアシル基、親水性のホスホ コリンを持つ(Figure 1)。疎水基の2つの炭化水素鎖には種々の立体配座が考えられるが、モ デル分子として7-C位およびアシル基3-C位で打ち切った構造を用いた。B3LYP断熱結合交 換相関汎関数と6-31G(*d*,*p*)基底関数系による最適化構造について、<sup>31</sup>P-NMRの実験結果[1]と 比較するため、RHF/6-311+G(2*d*,*p*)およびB3LYP/6-311+G(2*d*,*p*)によるNMR-GIAO計算を行っ た。また、実験条件との対応を図るために、IEF-PCM法[5]を用いて溶媒効果を電子状態およ び構造最適化に含めた。構造最適化計算にはGAMESS-US[6]を用い、NMR-GIAO計算には Gaussian 03[7]を用いた。

【結果】以前得られた B3LYP/6-31G(*d*,*p*)構造最適化によるスフィンゴミエリン (SM)の安定 構造(1 2),対応する水素付加誘導体ジヒドロスフィンゴミエリン(DHSM)の安定構造(1'2') に対し NMR-GIAO 計算を行った結果を Table 1 に示した。11'は,分子内水素結合をカルボニ ル基一ヒドロキシル基間に,22'はアミドーヒドロキシル基間およびホスホコリンーヒドロキ シル基間に持つ。この NMR-GIAO 計算結果には過大評価が見られるため,実験値との直接比 較は難しい。1 から 1'および 2 から 2'への化学シフト変化を  $\Delta\delta_1$ ,  $\Delta\delta_2$  と表すと,それぞれ  $\Delta\delta_1$ =-0.17,  $\Delta\delta_2$ =+0.13 となった。実験値の化学シフト変化  $\Delta\delta$ =+0.21 に比べ安定構造 2 2'の傾 向が一致した。これは以前の結論[4]とも一致する。

B5L1P/0-511+O(2a,p) and $HP/0-511+O(2a,p)$ .				
	Calculated $\delta$ from the r			
Model	B3LYP/6-311+G(2 <i>d</i> , <i>p</i> )	HF/6-311+G(2 <i>d</i> , <i>p</i> )	δ <sub>exp</sub> [1]	
1 (SM)	+8.80	+10.81	-0.09	
<b>2</b> (SM)	+7.85	+10.69	-0.09	
1' (DHSM)	+8.62	+10.60	+0.12	
2' (DHSM)	+7.98	+10.98	+0.12	

**Table 1.** Calculated <sup>31</sup>P-NMR-GIAO chemical shifts (isotropic value) [ppm] by P31 VP/6 211+G(2d r) and HE/6 211+G(2d r)

実際の実験ではクロロホルム溶媒を用いているため、比誘電率 ε<sub>r</sub>=0~8の条件下で溶媒効果 を考慮した構造最適化を B3LYP(IEF-PCM)/6-31G(*d*,*p*)レベルで行った。気相での構造に比べ、 溶媒中では分子内水素結合が短くなる傾向にあり、ホスホコリン基の立体構造に僅かな変化 を及ぼした。この構造を用いた化学シフト変化を Table 2 に示した。ここでも実験値との傾向 が一致し、安定構造 2 および 2'が有力な候補であるといえる。

**Table 2.** Differences of calculated <sup>31</sup>P-NMR-GIAO chemical shifts between SM and DHSM models [ppm] by B3LYP/(6-311+G(2d,p))/B3LYP(IEF-PCM)/6-31G(d,p).

ε <sub>r</sub>	$\Delta\delta_1$	$\Delta\delta_2$	$\Delta \delta_{exp} [1]$
Gas	-0.17	+0.13	
2	-0.63	+0.03	
4	-0.63	+0.38	+0.21
8	-0.76	+0.27	

本研究で用いた SM および DHSM モデルは足部を持たない単量体である。そのため、モデルの拡張によって lipid-lipid 間の分子間相互作用を含めた分光学諸量の変化の検討や、分子間水素結合の役割を明らかにする必要があると考える。

## 【参考文献】

S. R. Ferguson, D. Borchman, and M. C. Yappert, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37, 1703-1706 (1996).
 M. C. Talbott, I. Vorobyov, D. Borchman, G. K. Taylor, D. B. Dupre, and M. C. Yappert, *Biochim. Biophys. Acta* 1467, 326-337 (2000).

[3] D. Tang, D. Borchman, M. C. Yappert, G. F. Vrensen, and V. Rasi, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2059-2066(2003).

[4] K. Sugimori, H. Kawabe, H. Nagao, and K. Nishikawa, *Int. J. Quantum Chem.* 108, 2935-2942(2008).
[5] E. Cancès; B. Mennucci, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107, 3032-3041 (1997).

[6] M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, and J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.* 14, 1347-1363(1993).

[7] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al. Gaussian 03, Rev. E. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2004).