

1P135

剣山モデルによる水結合スフィンゴミエリン膜分子の電子状態計算

(金沢大・大教センター¹, 金城大・社会福祉²)

○杉森 公一¹, 川辺 弘之²

Quantum chemical calculations of water binded sphingomyelin lipid molecules by using a pin holder model

(Research Center for Higher Education, Kanazawa Univ.¹, Faculty of Social Work, Kinjo Univ.²)

○Kimikazu Sugimori¹, Hiroyuki Kawabe²

【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。この代謝物質はアポトーシスや老化に関わり、発達過程に重要なシグナル物質としての役割を担っていることが示唆されている。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]、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つことを指摘している[2]。最近我々は、スフィンゴミエリン分子について密度汎関数計算による構造最適化および基準振動解析から得られた IR スペクトルの計算値と先行実験とを比較し、その立体構造とカルシウムイオンの影響について[3]、その構造異性体について³¹P-NMR-GIAO 計算結果を用いて議論を行った[4]。本研究では、剣山状に配置した膜分子の多量体モデルを用いて密度汎関数計算による制限付き構造最適化を行い、水およびカルシウムイオンの結合エネルギーから結合部位の構造安定性を議論する。

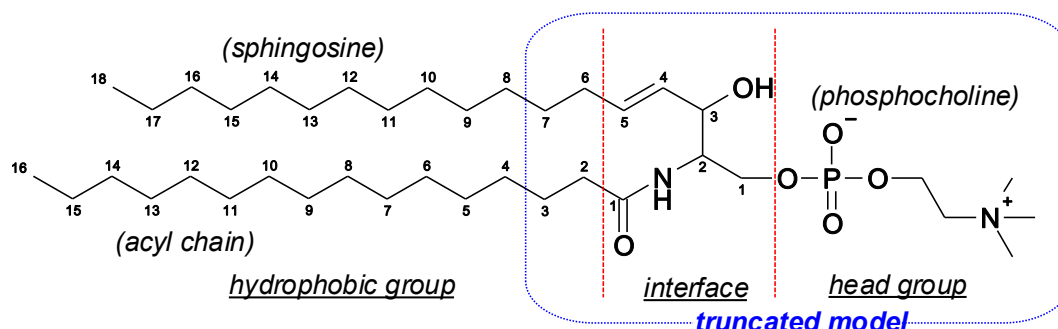


Figure 1. Chemical structure of sphingomyelin and the truncated model.

【計算方法】スフィンゴミエリン(SM)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、モデル分子としてスフィンゴシン 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(Figure 1)。スフィンゴシン 4-C 位と 5-C 位間の二重結合が、水素付加された誘導体であるジヒドロスフィンゴミエリン(DHSM)も同様に打ち切ってモデル化した。これら単量体について、密度汎関数法による電子状態計算および構造最適化を、B3LYP 断熱結合相関交換汎関数と 6-31G(d,p)基底関数により行った。次に、得られた単量体モデルを界面領域の 1-C 位を基準に二量体として並べたものを剣山モデル(pin holder model)と呼ぶ(Figure 2)。剣山モデルの評価

には B3LYP、B97-D、CAM-B3LYP、M06-2X 汎関数、比較のために Hartree-Fock 法、MP2 法を用いた。連続誘電体モデルである IEF-PCM 法により水分子の溶媒効果を取り入れた。

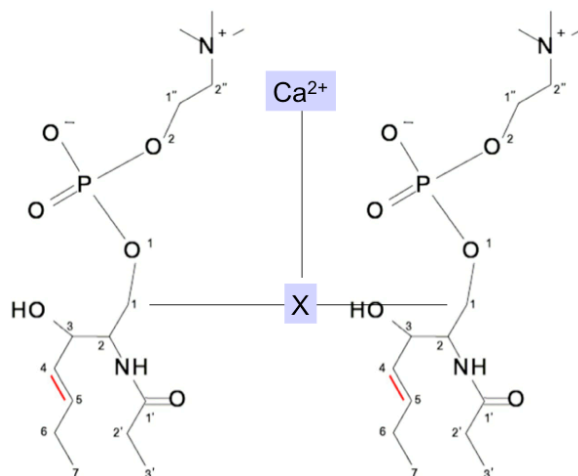


Figure 2. Pin holder model of truncated sphingomyelin (SM) and dihydrosphingomyelin (DHSM) model. Ca^{2+} および水分子の陥入 R_{X-Y} 、二量体間の距離 R_{dimer} をそれぞれ変数とした二次元ポテンシャルエネルギー曲面(2D-PES)、結合エネルギーにより剣山モデルの構造安定性を評価する。理論計算には GAMESS-US ver.24Mar2007R1[5]および Gaussian09 Rev. B.01[6]を用いた。

【結果】 Ca^{2+} の含まれない SM 二量体が DHSM 二量体よりやや安定となり、実験による議論と一致した。種々の汎関数による解離エネルギー比較 (**Figure 3**) から、B97-D が過大評価、B3LYP および CAM-B3LYP が過小評価の傾向を示しており、また溶媒効果は分散力補正に重要であった。M06-2X/PCM による SM/DHSM- Ca^{2+} 結合エネルギーは ~ 8 kcal/mol となり、リン酸基周辺での結合が安定に存在することが示唆された。生体膜の剣山モデルは三量体以上への拡張が必要であるものの、結合安定性に有用な情報を与えた。2D-PES による構造安定性と水分子の結合についての詳細な議論は当日報告する。

【参考文献】

- [1] M. C. Talbot, I. Vorobyov, D. Borchman, G. K. Taylor, D. B. Dupre, and M. C. Yappert, *Biochim. Biophys. Acta*, **1467**, 326-337 (2000).
- [2] D. Tang, D. Borchman, M. C. Yappert, G. F. Vrensen, and V. Rasi, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **44**, 2059-2066(2003).
- [3] K. Sugimori, H. Kawabe, H. Nagao, and K. Nishikawa, *Int. J. Quantum Chem.* **108**, 2935-2942 (2008).
- [4] K. Sugimori, H. Kawabe, H. Nagao, and K. Nishikawa, *Int. J. Quantum Chem.*, **109**, 3685-3693 (2009).
- [5] 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).
- [6] M. J. Frisch, G. W. Trucks *et al.*, Gaussian 09, Rev. B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2009).

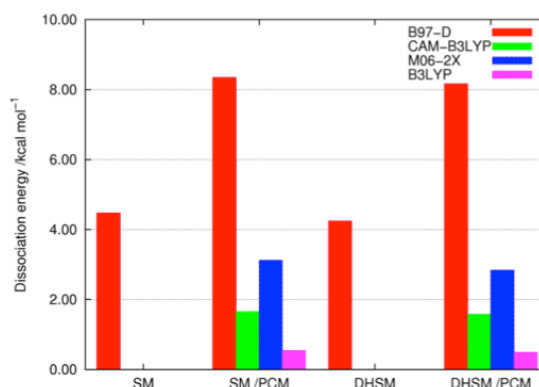


Figure 3. Dissociation energies (kcal/mol) of PES($R_{\text{dimer}}=5.5, 6.0$ or 6.5 Å) by various density functional with 6-31G(d,p) basis set. Our preliminary results of MP2/6-31G(d,p) is ~ 3.5 kcal/mol, and HF/6-31G(d,p) shows no dissociation energies.