

水溶液中におけるセロトニンの構造とその電子状態

小田井 圭¹, 杉本 徹², 伊藤 悦朗³

Study of Conformation and Electronic Structure of Serotonin in Aqueous Solution

Kei ODAI¹, Tohru SUGIMOTO² and Etsuro ITO³

あらまし：セロトニンは感情のコントロール、体温・血圧調節、運動機能、消化器官の働きなど様々な機能の調節に関係する神経伝達物質である。その機能発現には、神経細胞にあるセロトニン受容体やセロトニントランスポーターといったタンパク質が関係している。セロトニン自体はインドール基にアミノ基が結合した分子構造を持っている。本研究では、セロトニン分子の水溶液中での構造を、分子軌道法により理論的に求めたので、その分子構造の特徴や電子状態について報告する。

Abstract: Serotonin is a neurotransmitter associated with regulation of various functions such as emotional control, body temperature/blood pressure regulation, physical function, digestive organ function and so on. To express its function, proteins such as serotonin receptor and serotonin transporter in nerve cells are involved. Serotonin has a molecular structure in which an amino group is bonded to an indole group. In this study, the structure of serotonin molecule in aqueous solution was theoretically obtained by molecular orbital method, so we report the molecular structure and its electronic state.

キーワード：セロトニン、非経験的分子軌道法、最適化、SCRF 法

Keywords: serotonin, non-empirical molecular orbital method, optimization, self-consistent reaction field (SCRF) method

1. はじめに

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン：略称 5-HT）は末梢組織や脳内に存在する伝達物質の一つである。ドーパミン、アドレナリン、ノルアドレナリンなどと同じく、アミノ基と芳香環からなる神経伝達物質である。これらはモノアミンと総称されている。セロトニン（図 1）は、食事から吸収されたアミノ酸の一種トリプトファンを原料として合成される。トリプトファンの90%は腸でセロトニンとなり、腸管や血液中に取り込まれる。一方、トリプトファンのごく一部は血管脳関門を通り神経終末へ運ばれ、そこでセロトニンとなる。特に、この脳内の中枢神経系中のセロトニンは「うつ病」に関与していると言われており、その治療にはシナプス間隙中のセロトニン濃度を増加させるための SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）や SNRI（選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）などが薬として投与されている[1]。本研究課題の最終的な目的は、セロトニン受容体またはセロトニン・トランスポーターがどの様にセロトニン分子を認識するのか、その機構を明らかにすることである[2]。この知見は SSRI や SNRI といった「うつ病」治療薬のドラッグデザインに必要な情報を与える。本報告では、その端緒としてセロトニン分子の水溶液中での最適化構造（特に、イオン化構造）を理論的に求めたので、その電子状態や特徴について述べる。

¹ 国土舘大学理工学部, ² 関東学院大学工学部, ³ 早稲田大学教育学部

¹ School of Science and Engineering, Kokushikan Univ. Email: odaikei@kokushikan.ac.jp

² College of Engineering, Kanto Gakuin Univ

³ School of Education, Waseda Univ.

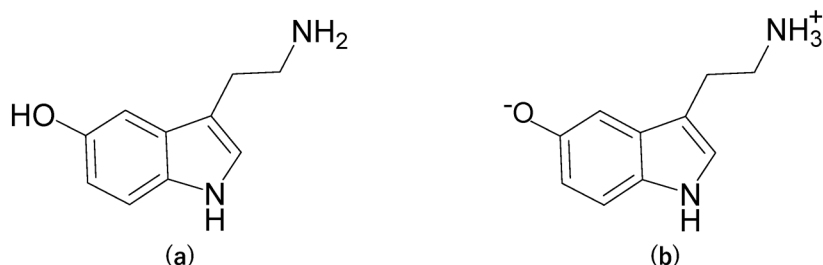


図1 セロトニン (5-HT) 分子の構造式(a)とイオン化したセロトニン分子(b) (a)化学式は $C_{10}H_{12}N_2O$ である。インドール基を骨格としてアミノ基が1つあるため、インドールアミンの一種である。神経伝達物質としてはモノアミンである。(b)計算に使用した水溶液中でのモデルは、OH 基および NH_2 基ともイオン化したものを用いた。

2. 計 算 方 法

全ての計算は Gaussian03[3]ソフトを利用した。計算は MP2¹ 法を用い、基底関数系は 6-311++g (d, p) を使用した。セロトニンの OH 基からプロトンが遊離した O^- 、 NH_2 基はプロトンが付加した NH_3^+ を計算で扱うため、基底関数には分極関数だけでなく分散関数も考慮した。また、結果の図等は GaussView4.1で作図した。

2.1 気相中での最適化計算

まず最初に、気相中でのセロトニンについて、考え得る分子構造として12種類を用意した (図3)。ただし、OH 基のプロトンの向きは1方向 (図2) のみを考えたモデルである。

2.2 水溶液中での最適化計算

水溶液中でのセロトニンは OH 基からプロトンが遊離し O^- に、 NH_2 基はプロトンが付加した NH_3^+ となっていると仮定してモデルを作成した。いわゆるイオン化した状態での分子と考えた。また、周りの溶媒効果は SCRF (Self-Consistent Reaction Field) 法で考慮した。溶媒和モデルとして CPCM (Polarizable Conductor Calculation Model) [4,5]と PCM (Polarizable Continuum Model) [6]の2つのモデルで最適化計算し、比較する。

2.3 イオン化セロトニンと水分子の最適化計算

水分子とセロトニンの相互作用について考察するため、一例として水分子2個の場合と3個の場合で計算した。本報では水分子3個の場合の結果を取り上げる。また、本計算には溶媒効果は考慮していない。

¹ second order Moller-Plesset perturbation

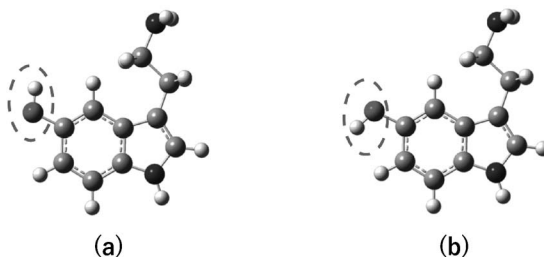


図2 セロトン分子のOH基 OH基のプロトンの向きは2方向が考えられる。(a)のプロトンが上を向いた方が、12個の全てのモデルでエネルギーが低かったため、本報では(a)のモデルの結果のみを報告する。

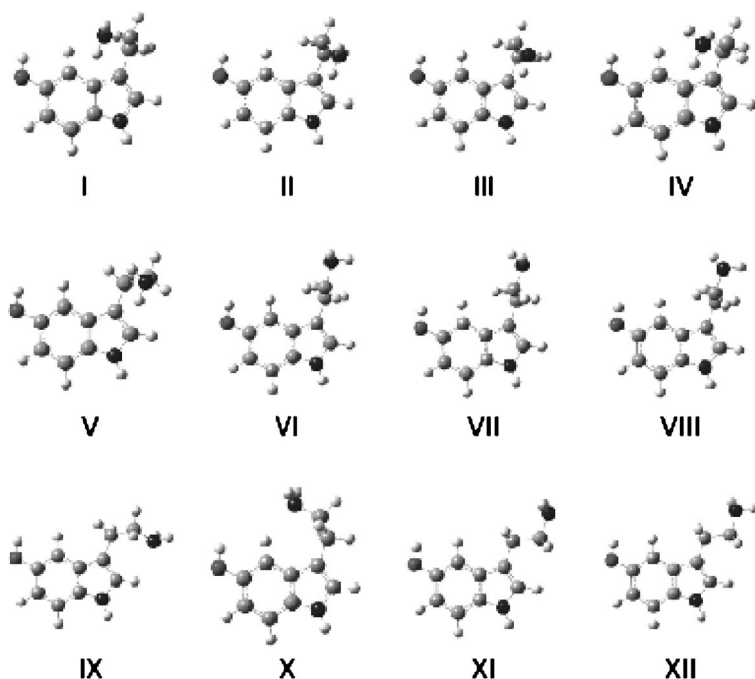


図3 12個のセロトニン最適化構造 全エネルギーの低い順に番号I~XIIを割り当てた。

3. 計算結果

3.1 気相中での分子構造

計算で得られたセロトニン最適化構造12個を図3に示す。また、それぞれの全エネルギーを図4に示す。全エネルギーの低い順に、各構造の分子にIからXIIの番号を割り振った。全エネルギーの値は、最安定構造である番号Iの分子の値に対する相対的な値となっている。各構造の違いは、側鎖部分 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ の向きの違いだけであり、そのエネルギー差も最大で3.3 kcal/molであった。この程度のエネルギー差は水溶液中での水素結合程度の値である。水溶液中であれば、ほぼ自由にその向きを変化させて

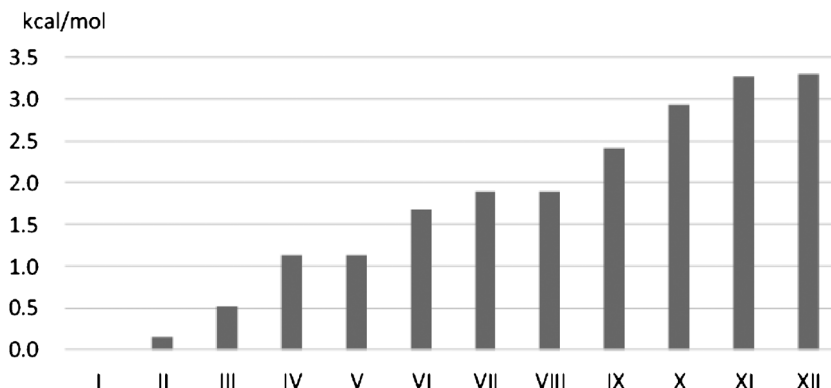


図4 気相中の最適化セロトニンの全エネルギー 12個の構造のエネルギーを比較。各構造間のエネルギー差は最大でも3.3 kcal/mol 程度であった。

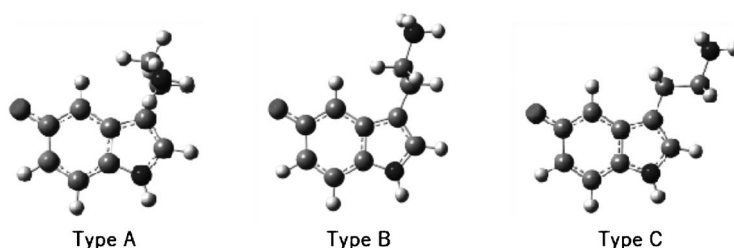


図5 水溶液中でのセロトニン最適化構造 溶媒効果は SCRF 法を用い、CPCM および PCM モデルで計算した。全エネルギーの低い順に Type A～Type C とした。

いると考えられる。

3.2 水溶液中での分子構造

気相中の最適化計算で得られた12個の構造を初期構造として、OH 基と NH_2 基をそれぞれイオン化して、水溶液中の最適化計算を行った。溶媒効果として、CPCM と PCM モデルを利用した。最適化計算の結果、得られた構造は図5に示したように3つの構造のみであった。それぞれの構造を全エネルギーの低い順に Type A～Type Cとした。Type A は気相中の II または III, Type B は VI, VII, VIII, Type C は XI, XII と似た構造である。また各 Type の全エネルギーと分子のダイポールモーメントの値を表1に示した。なお、CPCM モデルでの計算では Type C の最適化構造は得られなかった。

各構造の違いは、気相中の結果と同様、側鎖部分 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+$ の向きの違いだけであり、そのエネルギー差も約3.8 kcal/mol であった。水溶液中での水素結合に要する程度のエネルギー値であることから、水分子の配位の仕方によって、どの構造でも実現しうると考えられる。

3.3 イオン化セロトニンと水分子の分子構造

溶媒効果を SCRF 法で取り込むのではなく、水分子を3個配置して、セロトニン分子と水分子が具体的にどの様な相互作用をしているのかを計算で確認した。図6は、溶媒効果を PCM モデルにより考慮し

表 1 溶媒効果を考慮したセロトニン最適化構造の全エネルギーとダイポールモーメント

structure type	SCRF method		
	CPCM	PCM	
Type A	0.00 (28.5)	0.00 (28.2)	[kcal/mol] ([Debye])
Type B	1.77 (29.7)	1.77 (29.7)	
Type C	—	3.76 (35.6)	

溶媒効果を CPCM モデルと PCM モデルの 2 通りで計算した。表の上段の数値は全エネルギー [kcal/mol], 下段の数値は分子のダイポールモーメント [debye] である。どのモデルを使用しても最安定な構造は Type A であった。他の構造のエネルギー値は, この Type A の値の相対的な値である。

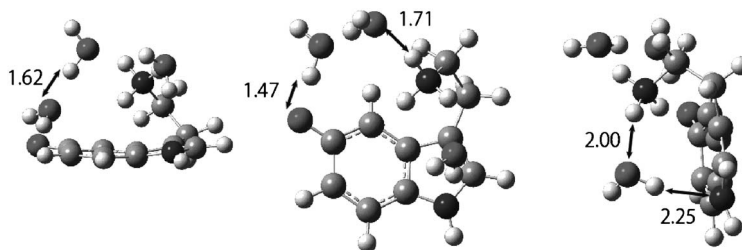


図 6 セロトニン分子 1 個と水分子 3 個の最適化構造 セロトニンの O^- や NH_3^+ と水分子が水素結合ネットワークを形成する様子が観察できた。水素結合ネットワークの様子が分かりやすいように三方向から見た図を示す。図中の原子間距離は Å 単位である。

て得られた最安定構造のセロトニン (Type A) と水分子 3 個を 1 つの系として最適化計算した結果の構造である。3 個の水分子がセロトニンの O^- や NH_3^+ と水素結合を形成している様子が観察できた。それぞれの水素結合長を図 6 中に記した。この水素結合ネットワークは, (i)セロトニンの O^- と水分子 1 (結合長 1.47 Å), (ii)水分子 1 と水分子 2 (同 1.62 Å), (iii)水分子 2 とセロトニンの NH_3^+ (1.71 Å), (iv)セロトニンの NH_3^+ と水分子 3 (2.00 Å), (v)水分子 3 とセロトニンのピロール環の N (2.25 Å) という環状の結合を形成してる。この複数の弱い結合のため, インドール基が平面ではなく 5 員環 (ピロール環) 側がひずんでいる様子が確認できた (図 6)。このようなセロトニンの構造は SCRF 計算では再現できていない。

また, セロトニンと水分子 3 つが結合することにより 12.4 kcal/mol のエネルギー分だけ安定化した。

4. まとめと今後の課題

セロトニン分子単体の気相中での安定構造は 12 個 (図 3) 得られた。それぞれの全エネルギーの差は約 3.3 kcal/mol であった。SCRF 法により水溶液中の溶媒和効果を考慮して計算した結果, 3 つの安定構造が得られた (図 5)。それぞれの全エネルギーの差は約 3.8 kcal/mol であった。セロトニンと 3 個の水分子

子の複合モデルで得られた最適化構造は、セロトニン分子単体の最適化構造とは違う形状であった（図6）。図5と図6の結果から SCRF 法では水分子の効果を計算に取り込むことは、完全には出来ていないと考えられる。今後、セロトニン分子とセロトニン受容体またはセロトニン・トランスポーターとの相互作用を分子動力学で考察する際には、周りの水分子と相互作用している構造のセロトニン（図6）をモデルとして使用するのが妥当ではないかと思う。

今後、セロトニン分子の NMR や分光分析の結果[7]との比較により、今回報告した水溶液中のセロトニンの理論的構造の妥当性を検討したい。

参 考 文 献

- [1] 酒井規雄, “中枢セロトニントランスポーターと抗うつ薬”, 2008, 膜**33**(3), pp94-101.
- [2] 小田井圭, “半経験的分子軌道法による選択的セロトニン再取り込み阻害薬の異性化反応の研究”, 2018, 国士舘大学紀要情報科学**39**, pp22-27.
- [3] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [4] V. Barone and M. Cossi, “Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model”, J. Phys. Chem. A, **102** (1998) pp1995-2001.
- [5] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, and V. Barone, “Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model”, J. Comp. Chem., **24** (2003) pp669-81.
- [6] G. Scalmani and M. J. Frisch, “Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism”, J. Chem. Phys., **132** (2010) 114110.
- [7] H. Ouyang, H. J. Vogel, “Melatonin and serotonin interactions with calmodulin: NMR, spectroscopic and biochemical studies”, Biochimica et Biophysica Acta, **1383** (1998) pp37-47.