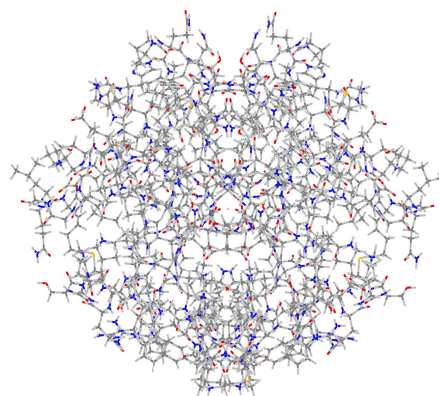


【緒言】 HIV-1 Protease (HP)は HIV の増殖に必須の酵素であり、HP とリガンドとの相互作用に関する知見は、HIV に対する薬剤設計の基礎研究として重要である<sup>1</sup>。特に近年の研究により、活性部位に見られる O-H...O 型の水素結合が活性部位の構造の安定化に寄与していると指摘されており、実験・理論両面から盛んに研究が行われている<sup>2</sup>。遊離状態においては、HP の触媒残基である二つのアスパラギン酸が、水分子を介してカルボキシル基同士で水素結合を形成するモデルが Porter らにより提唱されている<sup>3</sup>。しかし、このモデルに対する分子軌道計算を用いた電子状態の詳細な解析は、充分行われているとは言えない。

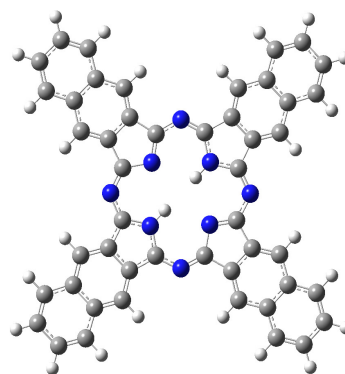
一方、Naphthalocyanine<sup>4</sup>(Fig. 1(b))は単分子スイッチとしての実用化が期待されている分子である。分子中心部の二つの水素原子が互変異性化反応を起こすことによりスイッチが切り替わるため、水素結合構造および水素移動反応が分子の機能の重要な役割を担っていると考えられるが、この系に対する水素原子核の量子効果も含めた詳細な理論的解析は未だ行われていない。

そこで本研究では、これら二つの機能性分子において **Figure 1. Structure of Target Molecules** 重要な役割を果たす水素結合周りを詳細に解析すべく、原子核の量子効果の直接考慮可能な多成分分子軌道(MC\_MO)法<sup>5</sup>を用いて電子状態の解析を行い、新たな知見を得ることを目的とした。具体的には、上記二つの機能性分子の水素結合周りを中心に、幾何学的同位体効果(Geometrical Isotope Effect: GIE)に着目して解析を行った。また上記のような比較的大規模な分子の計算の実行にあたり、MC\_MO 法の Fock 行列生成部分に関して、従来の Conventional SCF 法から Direct SCF 法へとプログラムを拡張した。

【計算手法】 Naphthalocyanine の計算には Hartree-Fock レベルの MC\_MO(MC\_HF)法、および密度汎関数理論を用いて電子相関を評価した MC\_(HF+DFT)法<sup>6</sup>を用いた。電子の基底関数は、中心の水素原子に 6-31g\*\*, それ以外の原子には 6-31g\*を、交換相関汎関数には B3LYP 汎関数を用いた。原子核自身の量子効果を直接取り扱う多成分理論では、電子のみでなく量子的に扱う核の項をも含んだハミルトニアンを用いる。MC\_HF 法における全波動関数は、電子波動関数と核波動関数の積で表される。また、MC\_(HF+DFT)法では電子と核の二つのフォック方程式を同時に解く際に、電子のコーンシャム演算子にハイブリッド交換相関汎関数を導入することで電子相関を評価している。MC\_(HF+DFT)法における演算子の具体的な表式は、以下ようになる。



(a) HIV-1 Protease



(b) Naphthalocyanine

$$f_e^{(HF+DFT)} = h_e + \sum_e^{N_e} J_e - \sum_p^{N_p} J_p + V_{XC(e-e)}^{(HF+DFT)} \quad (1)$$

$$f_p^{(HF+DFT)} = h_p + \sum_p^{N_p} J_p - \sum_e^{N_e} J_e \quad (2)$$

本研究では、水素結合している水素原子核(H<sup>+</sup>, D<sup>+</sup>)のみを量的に取り扱い、H<sup>+</sup>, D<sup>+</sup>の基底関数には1つのs型 GAUSS 型関数を用い、分子内の全自由度に対して構造を最適化した。

一方、HP の計算にはフラグメント分子軌道(FMO)<sup>7</sup>法および FMO 法に MC\_MO 法を組み込んだ FMO-MC\_MO 法<sup>8</sup>を用いた。電子状態の計算には HF 法を用い、電子の基底関数には STO-3G、H<sup>+</sup>, D<sup>+</sup>の基底関数には1つのs型 GAUSS 型関数を用いた。計算プログラムは GAUSSIAN03、および FMO 法の計算プログラムとして ABINIT-MP に MC\_MO 法を組み込んだものを用いた。

【結果】 TABLE 1 に HF 法、DFT 法、MC\_HF 法により算出した構造パラメータを、Figure 2 に各パラメータの定義を示した。HH, HD, DD はそれぞれ中心の水素に関する無置換(HH)体、一置換(HD)体、二置換(DD)体を意味している。HF と DFT の結果を比較すると、HF 法の結果では r2 と r2', r3 と r3' の長さがそれぞれ異なり分子全体の対称性は C<sub>2v</sub> であるのに対し、電子相関を考慮した DFT 法では完全に等しく、対称性は D<sub>2h</sub> となっている。これは、同様の構造部位を持つポルフィリン分子と同じ傾向である<sup>6</sup>。

TABLE 1: Optimized Geometrical Parameters and GIEs of Naphthalocyanine

	HF	DFT	MC HF (HH)	MC HF (HD)	MC HF (DD)
r1	0.990	1.019	1.018	1.018	1.012
r2	1.377	1.387	1.368	1.368	1.368
r3	1.377	1.387	1.368	1.368	1.368
r1'	0.990	1.019	1.015	1.008	1.008
r2'	1.361	1.387	1.351	1.352	1.352
r3'	1.361	1.387	1.351	1.352	1.352
Symmetry	C <sub>2v</sub>	D <sub>2h</sub>	C <sub>2v</sub>		

HD 体では HH 体に比べ r1' が、DD 体ではさらに r1 が短く変化している。これらの変化は、ポテンシャルの非調和性を MC\_MO 法により露に取り込むことで表現されたものである。また r1, r1' 以外の水素の周辺の構造に着目すると、重水素置換による周囲の構造への影響としての三次の GIE は、HD 体の r2', r3' に一部見られるものの、ポルフィリン分子などと同様非常に小さい。

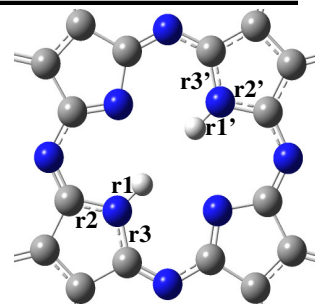


Figure 2. Definition of Parameters

HIV-1 Protease に関する結果、また詳細な結果・解析に関しては当日報告する。

- [1] R. Smith, et. al. *Nature*, **1996**, *3*, 946. [2](a) P. M. Tolstoy, et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5621. (b) S. Piana, et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8730. [3] M. A. Porter, et. al. *J. Chem. Theor. Comp.* **2006**, *2*, 1675. [4] P. Liljeroth, et. al. *Science*, **2007**, *317*, 1203. [5] M. Tachikawa, et. al. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *290*, 437. [6] T. Udagawa, et. al. *J. Chem. Phys.* **2007**, *125*, 244105. [7] K. Kitaura, et. al. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 701. [8] T. Ishimoto, et. al. *J. Chem. Phys.* **2006**, *24*, 014112.