

# カットオフ長を導入した フラグメント分子軌道による 化学シフトの第一原理計算

(地球快適化インスティテュート<sup>1</sup>、三菱化学科学技術研究センター<sup>2</sup>、東工大<sup>3</sup>、三菱化学生命科学研究所(MITILS)<sup>4</sup>、AIST<sup>5</sup>)

○横島 智<sup>1</sup>、高 玘<sup>2,3</sup>、木村 嘉朗<sup>3</sup>、沈 君偉<sup>2</sup>、河野 俊之<sup>4</sup>、石田 豊和<sup>5</sup>、Fedorov Dmitri<sup>5</sup>、北浦 和夫<sup>5</sup>、櫻井 実<sup>3</sup>、中村 振一郎<sup>1,2</sup>

The KAITEKI Institute, Inc.<sup>1</sup>; Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, INC.<sup>2</sup>; Tokyo Institute of Technology<sup>3</sup>; Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences(MITILS)<sup>4</sup>; AIST<sup>5</sup>

Satoshi Yokojima<sup>1</sup>, Qi Gao<sup>2,3</sup>, Yoshiro Kimura<sup>3</sup>, Jun-Wei Shen<sup>2</sup>, Toshiyuki Kohno<sup>4</sup>, Toyokazu Ishida<sup>5</sup>, Fedorov Dmitri<sup>5</sup>, Kazuo Kitaura<sup>5</sup>, Minoru Sakurai<sup>3</sup>, Shinichiro Nakamura<sup>1,2</sup>

NMRの化学シフトは分子構造決定に非常に重要な役割を果たしている。特に、生体分子においては、溶媒中での構造決定が可能であることから、生体中やそれに近い環境での分子の構造やそのダイナミクスを的確にとらえることが出来ることになり極めて有用である。したがって、創薬や生体中での分子の機能などを理解する上で、NMRが幅広く使われることが期待されている。しかしながら、多くの場合、興味ある生体分子は非常に大きく、実験結果で得られた化学シフトの帰属の決定も難しくなる。そうした帰属をやりやすくするため、計算による化学シフトの決定が出来るとういのが、分子の大きさゆえに、そのままでは第一原理計算による化学シフトの決定は非常に難しい。他方、創薬においては、薬の生体分子への結合などについてNMRにより決定していく試み[1]がなされているが、そのためには、データベースにないような分子やその結合構造について調べる必要が出てくる。そこで、第一原理計算による化学シフトの決定が強く望まれている。

そこで、我々は生体分子の化学シフトの計算を可能にするため、フラグメント分子軌道法[2, 3]を用いた化学シフトの計算手法の開発をおこなっている。このとき生じるゲージ依存の問題について、我々はGIAO法

の場合、及び CSGT 法の場合について、ゲージ依存性を取り除く計算法 (Dimer-FM01-NMR) を提案した [4]。Dimer-FM01-NMR 法を使うと、フラグメント分割せずに系全体を計算して化学シフトを求めた場合と比べ、化学シフトの値は良い一致を見た [4]。さらに、76 残基のユビキチン分子についても化学シフトの計算をおこない、実験結果との良い一致を見た [4]。しかしながら、化学シフトの異方性の誤差が大きいなど改善すべき点も見られた [5]。また、実験における化学シフトの帰属の決定に計算を活用するためには、より高い計算精度が要求される。

本発表においては、こうした問題点を解決する方法として我々が新たに開発した、カットオフ長を導入した Cutoff-FM01-NMR 法について述べる [6]。この方法では、局所的な電子状態の高い再現性を得ることに成功しており、そのことによりフラグメント分割しない従来の第一原理計算に比べ、高い精度で化学シフトを再現している。

## 参考文献

- [1] M. Pellecchia, I. Bertini, D. Cowburn, C. Dalvit, E. Giralt, W. Jahnke, T. L. James, S. W. Homans, H. Kessler, C. Luchinat, B. Meyer, H. Oschkinat, J. Peng, H. Schwalbe, and G. Siegal, *Nature Rev. Drug Discov.* **7** (2008) 738.
- [2] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, and M. Uebayasi, *Chem. Phys. Lett.* **313** (1999) 701.
- [3] D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 6904.
- [4] Q. Gao, S. Yokojima, T. Kohno, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, M. Fujihira, and S. Nakamura, *Chem. Phys. Lett.* **445** (2007) 331.
- [5] S. Yokojima, Q. Gao, and S. Nakamura, *AIP Conf. Proc.* **1102** (2009) 164.
- [6] Q. Gao, S. Yokojima, D. G. Fedorov, K. Kitaura, M. Sakurai, and S. Nakamura, (to be submitted).