

3P067

酢酸多量体の分子間水素結合における幾何学的同位体効果に関する理論的研究

金子真人¹, 宇田川太郎¹, 立川仁典^{1,2}

(¹横浜市大・理 ²JST-PRESTO)

【序論】 後天的免疫不全症候群(AIDS)の病因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)の増殖には、タンパク質分解酵素である HIV-1 Protease の存在が不可欠である[1]。HIV-1 Protease 阻害剤は、現在効果が期待されている抗 HIV 薬剤の一つであり、この酵素の働きを阻害することによってウイルス粒子の成熟を抑制する。この阻害剤のデザインのためには HIV-1 Protease の酵素反応に対する理解が不可欠であり、実験と理論の両面から様々な研究が進められている[2]。

この酵素の反応には、水素結合が密接に関連している。HIV-1 Protease の活性部位にはアスパラギン酸由来のカルボキシル基が 2 つ突出しており、それぞれ 1 つの水素原子を共有して水素結合を形成している。共有された水素はピコ秒の時間スケールで交換反応を起こし、酵素反応にはこのプロトン移動が密接に関係していると考えられるが[2]、この反応に対する理論的な解析はまだ充分に行われていない。

そこで本研究では、HIV-1 Protease の活性部位に存在する水素結合に対する理解を目的として、この水素結合の幾何学的同位体効果(Geometric Isotope Effect: GIE)を理論的に解析した。具体的には、Fig.1 に示したギ酸および酢酸の二量体をこれらの分子間水素結合の活性部位モデルとし、核の量子効果を直接取り込むことのできる多成分分子軌道(Multi-Component Molecular Orbital: MC_MO)法[5]を用いて GIE を解析した。また、それぞれのアニオンクラスターモデルに対しても同様の解析を行った。

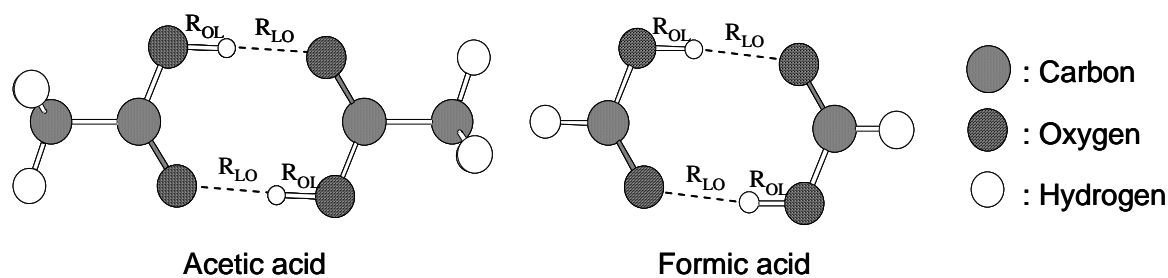


Figure 1. Optimized structures of acetic acid- and formic acid- dimer

【計算方法】 計算には Hartree-Fock レベルの MC_MO(MC_HF)法と、密度汎関数法を用いて電子相関を評価した MC_(HF+DFT)法を用い、電子の基底関数には 6-31G**を使用した。また、交換相関汎関数には hybrid 汎関数である BHandHLYP 汎関数を用いた。MC_MO 法では、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ことにより、電子だけでなく核も量子的に扱う。MC_HF 法では、全波動関数は電子と核の波動関数の積で表される。電子と核の二つのフォック方程式を同時に解く際に MC_(HF+DFT)法では、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。その具体的な表式は次のようになる。

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

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

(1)式は電子の、(2)式は核のコーンシャム演算子である。(1)式の第三項までは従来の HF 法と同じであり、四項目が DFT のハイブリッド交換相関汎関数である。また、水素結合している H⁺,D⁺ の波動関数には 1s GTF を設定し、軌道指数および構造の最適化を行った。

【結果】 酢酸二量体の計算結果を Table 1 に示す。Fig.1 に示した酢酸とギ酸の二量体は、2 つの水素を介して 2 本の水素結合を形成している。Table 1 において、HH はその両方が水素の時、HD は片方を重水素で置換した場合、DD は二つとも重水素で置換した場合にそれぞれ対応する。また O - H の共有結合の距離を示す R_{OL} と、H...O の水素結合の距離を示す R_{LO} の L は、H か D のいずれかに対応する。

Table 1. Optimized geometric parameters with MC-HF and MC-DFT of acetic acid dimer

Isotopomer	Bond Type	R _{OL} (Å)		R _{LO} (Å)		R _{OO} (Å)	
		MC-HF	MC-DFT	MC-HF	MC-DFT	MC-HF	MC-DFT
HH	OHO	0.995	1.034	1.709	1.529	2.703	2.563
HD	OHO	0.995	1.031	1.710	1.537	2.708	2.568
HD	ODO	0.986	1.022	1.724	1.550	2.704	2.572
DD	ODO	0.984	1.016	1.747	1.587	2.729	2.603

(L=H or D)

Table 1 より、H を D に置換することで R_{OL} は短くなる。これはポテンシャルの非調和性によるものであり、MC-MO 法を用いて核の量子効果を露わに取り込むことにより表現されたものである。また R_{LO} および R_{OO} は、重水素置換により長くなるのがわかる。これは、H⁺の方が D⁺よりも非局在化しているために、両側の酸素原子との相互作用が強くなるという、結晶中における *Ubbelohde* 効果と同様に解釈できる。実際、我々の計算においても、H⁺の軌道指数は D⁺のものよりも小さくなっており、H⁺がより非局在化しているという結果が得られている。またアニオンに対しても同様の結果が得られた。以上は Tolstoy らにより報告されている結果[3]と定性的に一致している。しかし全体の構造に関しては、最適化後の構造が HIV-1 Protease の活性部位のものとは異なり、今後は酵素全体の骨格構造による影響も考慮した計算が必要であろう。

ギ酸、および、2 種類の二量体のアニオンに対するより詳細な結果は、当日報告する。

References

- [1] R. Smith, I. M. Brereton, R. Y. Chai, S. B. H. Kent, *Nat. Struc. Biol.*, **3**, 946 (1996). [2] (a) S. Piana, P. Carloni, *PROTEINS :Struct., Funct. Genet.*, **3**, 8730 (2000). (b) D. B. Northrop, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 790 (2001). (c) S. Piana, D. Sebastiani, P. Carloni, M. Parrinello, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8730 (2001). [3] P. M. Tolstoy, P. Schah-Mohammedi, S. N. Smirnov, N. S. Golubev, G. S. Denisov, H. H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5621 (2004). [4] P. A. Frey, *Isotope Effects in Chemistry and Biology*, 975 (2006). [5] M. Tachikawa, K. Mori, H. Nakai, K. Iguchi, *Chem. Phys. Lett.*, **290**, 437 (1998).