

## アミノ酸側鎖と核酸塩基対との相互作用における多体の相互作用エネルギー

(広島大院・理、広島大 QuLiS) ○吉田 智喜、相田 美砂子

## 【序】

蛋白質による DNA の塩基配列特異的認識は、遺伝子の発現や制御において重要な役割を果たしている。しかし、蛋白質による DNA の特異的認識のメカニズムはまだよくわかっていない。アミノ酸側鎖と核酸塩基対との間の相互作用は、蛋白質と DNA との間の相互作用の基礎であり、それを理解することは、蛋白質と DNA との間の相互作用を理解することにつながる。

相互作用エネルギーを多体の項に分割し解析することは、分子間相互作用を理解するための方法の一つである。しかし、アミノ酸側鎖-核酸塩基対間相互作用における多体の相互作用エネルギーについてはこれまで調べられたことがない。そこで、アミノ酸側鎖(アスパラギン(N))と核酸塩基対(GC)との相互作用に対し、結合エネルギーに対する多体の相互作用エネルギーを MP2/6-31G\*レベルにおいて、基底関数重なり誤差(BSSE)を補正して計算した。

## 【計算手法】

N が GC の主溝側から相互作用する場合と副溝側から相互作用する場合について比較する(Fig. 1)。

G、C、N による複合体形成と見なし、結合エネルギーを一体( $E_1^{G,C,N}$ )、二体( $E_2^{G,C,N}$ )、三体( $E_3^{G,C,N}$ )のエネルギー項に分割する。

$$\begin{aligned} E_{\text{bind}}^{G,C,N} &= E_1^{G,C,N} + E_2^{G,C,N} + E_3^{G,C,N} \\ E_1^{G,C,N} &= E^G + E^C + E^N - (E_0^G + E_0^C + E_0^N) \\ E_2^{G,C,N} &= E^{GC} + E^{CN} + E^{NG} - 2(E^G + E^C + E^N) \\ E_3^{G,C,N} &= E^{GCN} - (E^{GC} + E^{CN} + E^{NG}) + E^G + E^C + E^N \end{aligned}$$

$E_1^{G,C,N}$  は、G、C と N の複合体形成に伴う deformation のエネルギーの総和。 $E_2^{G,C,N}$  は、GCN 複合体中のペアの相互作用エネルギーの総和。 $E_3^{G,C,N}$  は、結合エネルギーに対する残りの寄与である。GC と N との間のダイマー形成とみなすことも可能である。この場合次のように、結合エネルギーを一体、二体のエネルギー項へと分割する。

$$\begin{aligned} E_{\text{bind}}^{GC,N} &= E_1^{GC,N} + E_2^{GC,N} \\ E_1^{GC,N} &= E^{GC} + E^N - (E_0^{GC} + E_0^N) \\ E_2^{GC,N} &= E^{GC,N} - (E^{GC} + E^N) \end{aligned}$$

すべてのエネルギー項を GCN トリマーにおける基底関数を用いて計算することで BSSE を補正する。これらを用いると、三体の相互作用エネルギーを、二体の相互作用エネルギーのみで表せる。すなわち、 $E_3^{G,C,N}$  とは、GC 塩基対形成により、C と N、G と N の間の相互作用がどれだけ強く、あるいは弱くなったかを表すと解釈できる。

$$E_3^{G,C,N} = E_2^{GC,N} - (E_2^{C,N} + E_2^{G,N})$$

## 【結果】

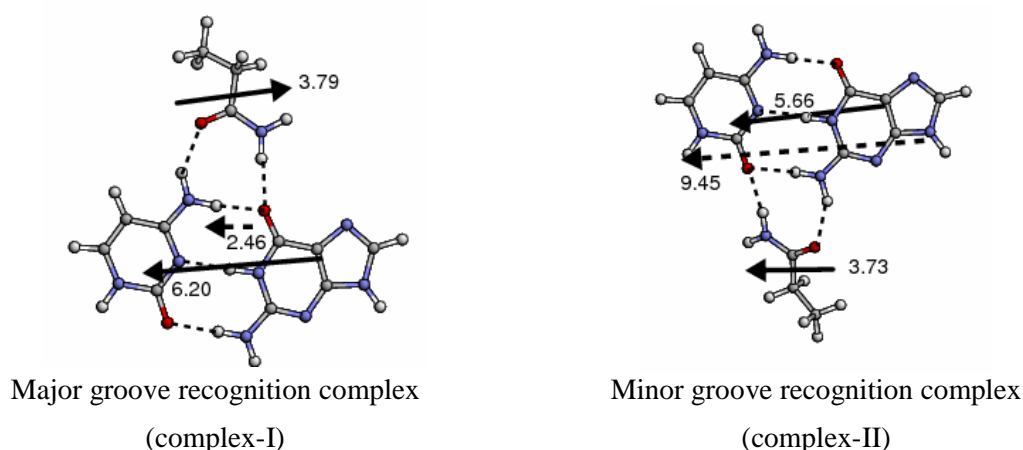


Fig. 1. Optimized geometries of GCN trimers (MP2/6-31G\*).

In each case, dotted arrow shows the dipole moment of the trimer; solid arrow shows the dipole moment of N or GC base pair. The magnitude of each dipole moment is shown near the arrow in Debye.

Table 1. BSSE-corrected total binding energy and its components in kcal/mol

Major groove recognition complex (complex-I)							Minor groove recognition complex (complex-II)						
X	Y	Z	$E_{\text{bind}}^{\text{X,Y,Z}}$	$E_1^{\text{X,Y,Z}}$	$E_2^{\text{X,Y,Z}}$	$E_3^{\text{X,Y,Z}}$	X	Y	Z	$E_{\text{bind}}^{\text{X,Y,Z}}$	$E_1^{\text{X,Y,Z}}$	$E_2^{\text{X,Y,Z}}$	$E_3^{\text{X,Y,Z}}$
G	C	N	-36.69	5.84	-39.40	-3.14	G	C	N	-30.09	5.08	-35.52	0.35
G	C	—	-22.88	5.02	-27.89	—	G	C	—	-23.24	4.67	-27.91	—
G	N	—	-2.29	3.80	-6.09	—	G	N	—	-0.39	3.01	-3.39	—
C	N	—	-2.55	2.86	-5.42	—	C	N	—	-1.73	2.48	-4.21	—
GC	N	—	-12.73	1.91	-14.64	—	GC	N	—	-6.09	1.16	-7.25	—

complex-I と complex-II は官能基のパターンとしては同じであり、安定性に違いがないように見える。しかし、BSSE を考慮した計算の結果、主溝側からの相互作用のほうが副溝側からの相互作用よりも、結合エネルギーにおいて約 7 kcal/mol 安定(-36.7 vs -30.1)であり、大きく違いがあることがわかった (Table 1)。二体の相互作用エネルギーは約 4 kcal/mol (-39.4 vs -35.5)、三体の相互作用エネルギーは約 4 kcal/mol (-3.14 vs +0.35)、complex-I のほうが complex-II より安定である。二体と三体の相互作用エネルギーの両方が同程度に、結合エネルギーの違いに寄与していることがわかった。GC と N の間の二体の相互作用エネルギー  $E_2^{\text{GC,N}}$  が、complex-I のほうが、complex-II よりも負に大きい(-14.6 vs -7.25 kcal/mol)。  $E_2^{\text{GC,N}}$  の違いは、双極子モーメントの向きの違いによって説明できる (Fig. 1)。

## 【まとめ】

三体の相互作用エネルギーが、蛋白質と DNA との相互作用において重要であることが初めて示された。主溝側からの相互作用と副溝側からの相互作用の違いを正しく表現するためには、二体だけではなく、三体の相互作用についても正しく評価する必要があることがわかった。

## 【Reference】

T. Yoshida and M. Aida, *Chem. Lett.*, **36**, 124-125 (2007).