

2P119

## QM/MM/RISM 理論による DNA インターカレーションの解析

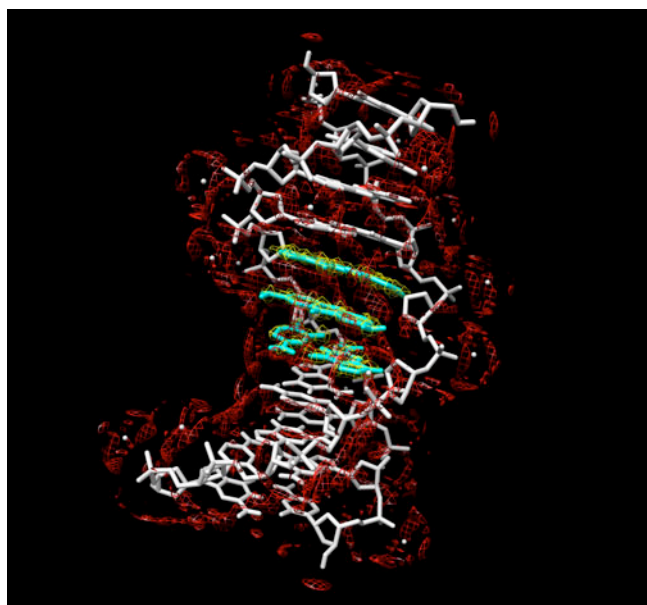
(<sup>1</sup>分子研, <sup>2</sup>総研大) ○吉田紀生<sup>12</sup>, 平田文男<sup>12</sup>

【緒言】 平面芳香族分子はスタックした DNA 塩基対間に入り込むインターカレーションと呼ばれる現象を起こす。DNA インターカレーションは DNA 損傷の初期過程として知られており、発癌や反対に抗癌作用に関わっている。また、色素をインターカレートすることで、光誘起電子移動反応を制御する試みもあり、医学薬学のみならず工学的にも多くの注目を集めている。しかし、その機構、特に塩基配列の選択性や DNA-インターカレーター複合体の溶媒中での構造に関しては未解明な部分が多く残されている。

本研究ではアクリジン誘導体の一つであるプロフラビン(PR)の、二通りの DNA 配列に対するインターカレーションの理論的解析を行った。DNA と PR は芳香族間の  $\pi$ - $\pi$  相互作用で安定化していると考えられ、正当な評価のためには量子化学計算が必要である。また、インターカレーションに伴う PR の脱水和、DNA の構造変化による溶媒和自由エネルギーの変化など複合体形成の自由エネルギー変化を見積もるためには溶媒を正しく取り扱わなければならない。そこで、本研究では生体分子の電子状態計算手法である QM/MM と液体の統計力学理論である RISM 理論を組み合わせた QM/MM/RISM 理論を用いて解析を行った。[1] QM/MM/RISM 理論は大規模分子の反応活性部位を量子化学的に扱え、なおかつ無限個存在する溶媒分子についても統計力学に基づいた分子論的な評価が出来る理論であり、本課題に最も適した理論である。

【方法】 QM/MM/RISM 理論では系を 3 つの領域に分けて扱う。まず、量子化学的に扱う QM 領域。ここには主に反応活性部位が含まれる。つぎに、分子力場で扱う MM 領域。ここはタンパク質や DNA の反応に直接関与しない反応不活性部位が含まれる。いくつかの溶媒分子をここに含める場合もある。最後に全ての溶媒を含める RISM 領域がある。

本研究では DNA として deca[dA-dT]<sub>2</sub> と deca[dG-dC]<sub>2</sub> の二通りの配列を選び、水溶液中での DNA-PR 複合体形成の自由エネルギー変化を解析した。まず、PR と DNA、DNA-PR 複合体の水溶液中での構造を最適化法により求めた。このとき、PR、DNA およびカウンターイオンをすべて MM 領



図：QM/MM/RISM によって求められた溶媒分布（赤）と電子密度分布（黄色）

域とし、溶媒は RISM 領域に含めた。ここで溶質 (PR および DNA) を全て MM としたのは計算コストを減らすためである。つぎに、得られた構造に対し QM/MM/RISM 計算を行い自由エネルギー変化、電荷分布および溶媒分布の解析を行った。ここでは、QM 領域には PR とその上下に来る 2 塩基対を、MM 領域には DNA の残りの部分とカウンターイオンを、溶媒は全て RISM 領域に含めた。

DNA は分子力場パラメータとして Amber99 を、水は SPC/E、イオンは OPLS、PR は GAFF を用いた。量子化学計算には GAMESS(US) を、RISM 計算はオリジナルコードを用いた。

**【結果】** 自由エネルギー変化の解析から GC の方が AT よりも強い PR 親和性を示すことがわかった。これはこれまでの実験及び計算結果と一致する。また、複合体形成に溶媒が及ぼす影響について精査し、PR の脱水和が複合体形成の自由エネルギーを大きく引き上げていることがわかった。

#### **【参考文献】**

1. Norio Yoshida, Yasuomi Kiyota, Fumio Hirata, "The electronic-structure theory of a large-molecular system in solution: Application to the intercalation of proflavine with solvated DNA", *J. Mol. Liquids*, In Press.