

## 4P071

### フラグメント分子軌道法による DNA 塩基相互作用の理論的研究

(みずほ情報総研<sup>1</sup>, 東大生研<sup>2</sup>, 神戸大院シス情<sup>3</sup>, 立教大理<sup>4</sup>, 産総研<sup>5</sup>, 国立衛研<sup>6</sup>)

○福澤薫<sup>1,2</sup>, 栗崎以久男<sup>3</sup>, 沖山佳生<sup>2</sup>, 山田悠<sup>4</sup>, 古明地勇人<sup>5</sup>, 中野達也<sup>2,6</sup>, 望月祐志<sup>2,4</sup>, 田中成典<sup>3</sup>

#### 【序】

フラグメント分子軌道(FMO)法は、大規模分子の量子化学計算を行うための分割法の1種で、分子をフラグメントに分割して、フラグメントのモノマー、ダイマーなどから分子全体の電子状態を計算する。高速かつ高精度に大規模分子の電子状態が得られるとともに、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)等の相互作用解析に適している。我々のグループではこれまでに、タンパク質と化学物質の相互作用、核内受容体のリガンド認識と転写制御、インフルエンザウイルスタンパク質の宿主結合特異性や抗原抗体反応、DNA結合タンパク質の配列結合特異性等、生体高分子の特異的分子認識に関わるFMO計算を行ってきた。

DNAは4種類の塩基配列が並んだシンプルな分子系であるが、リン酸基が電荷を有しており、水和やカウンターイオンの適切な扱いなど、分子計算における課題も多い。DNAの電子状態計算に関しては、これまでに塩基対モデルを用いた多くのモデル分子研究がなされており、CCSD(T)に代表される高精度エネルギーの評価が行われている。ここでは、リアル系の2本鎖DNAにおけるFMO計算の精度検証や、水和を含む分子モデリングの影響について評価を行う。

#### 【計算方法】

12塩基対の2本鎖DNA(5'-CGCGAATTCGCG-3')に対し(PDBID: 355D)、Amber94およびTIP3P力場を用いた分子動力学(MD)計算を行い、スナップショット構造を最適化した上でシェル水およびカウンターイオンを切り出した構造を作成した(シェルサイズ0-13Å)。量子化学計算にはMP2法、FMO-MP2法およびFMO-MP3法を用い、基底関数は6-31G\*および6-31G\*(0.25)、またCP法によるBSSE補正を行った。MD計算にはPEACH ver7.5.crest、FMO計算にはABINIT-MPX、結果の可視化にはBioStation Viewerソフトウェアをそれぞれ用いた。

#### 【2塩基対モデル】

2本鎖DNA構造から切り出した2塩基対モデル(AA, AG, AT, CG)を用いて、MP2/6-31G\*レベルで超分子計算による結合エネルギー(BE)とIFIEの比較を行った。Watson-Crick水素結合とStacking結合の双方向について見ると、水素結合では20-30%、Stacking結合では~10%程度IFIEが過大評価していることがわかった。特に水素結合方向の違いは、電荷移動相互作用によるものと考えられる。またBSSE補正を考慮すると、BE、IFIEともに水素結合方向は60-80%程度の値となり、BEよりもIFIEの方がBSSE誤差はやや小さい。同様にスタッキング方向のBSSE補正值は30-50%程度となり、BSSEが顕著である。

#### 【水和DNAと塩基間相互作用】

2本鎖DNAのIFIEや電荷、軌道エネルギーへの水和の効果についてFMO-MP2/6-31G\*法に

よる系統的な評価を行った。図1に 13Åの水和シェルと DNA との相互作用を示す。塩基間相互作用が水和の影響を受けていることは明らかである。水素結合およびスタッキングの IFIE では、水和シェルのサイズを 0-13Åに変化させると、6-8Å程度で収束に向かうことが示された（図2、図3）。DNA 電荷(Mulliken および NBO)においても同様の水和サイズで収束していることが判った。

現在、HobzaらのMP2.5法(Chem. Phys. Chem. 10, 282 (2009)) や BSSE 補正の系統的な評価により塩基間相互作用エネルギーの高精度化を行っている。

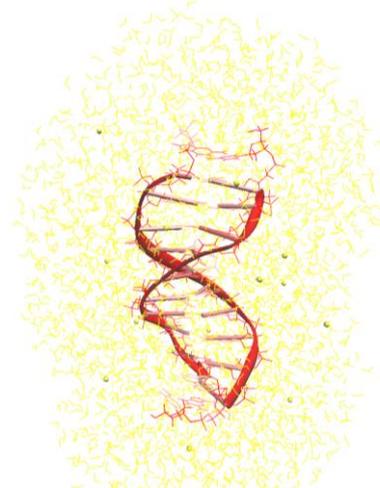


図1: 水・カウンターイオンと DNA 各塩基との相互作用。IFIE 値(0~-100kcal/mol)で色付けしており、濃色が強い安定化を表す。

**【謝辞】** 本研究は、文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクト、ならびに立教大学 SFR プロジェクトからの支援を受けている。

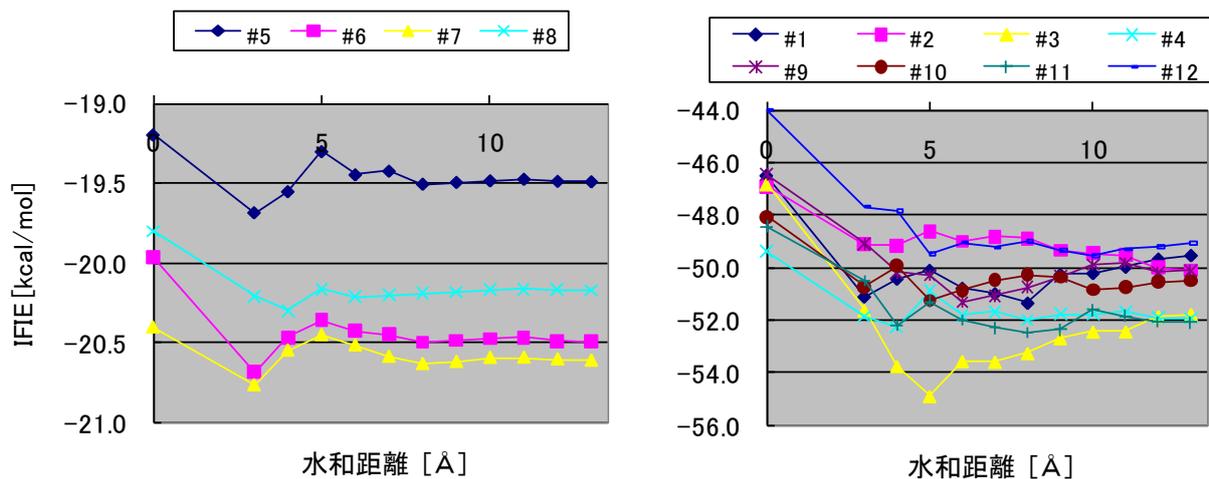


図2 水和距離による水素結合 IFIE の変化：(左) AT ペア (右) GC ペア。番号は各水素結合を表す。

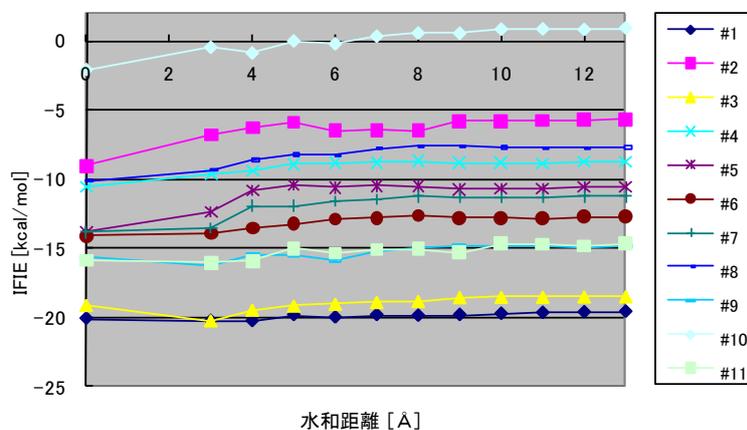


図3 水和距離によるスタッキング IFIE の変化