

1B17

人工塩基対を含んだ DNA 系に対する塩基対間相互作用の評価と 超大規模計算に向けた試み

(理研 QBiC¹, 物材機構², ロンドン大学³) 大塚教雄¹, 有田通朗², David Bowler³, 宮崎剛²

Theoretical study on hydrated DNA systems with unnatural base pair by quantum chemical and linear-scaling DFT calculations

(RIKEN QBiC¹, NIMS², UCL³) Takao Otsuka¹, Michiaki Arita², David Bowler³, Tsuyoshi Miyazaki²

【序】 近年、有機合成化学の技術を駆使し、生命システムをボトムアップ的に理解し、人工的に創出するという合成生物学が急速に進展している。核酸化学の分野では、人工的に設計した塩基を DNA に導入し、いわゆる非天然型塩基を遺伝子情報の拡張コードとした複製・転写・翻訳システムの理解や再構成、それに伴う人工アミノ酸を含んだ機能性タンパク質の創製を目指した研究が行われている。最近、理研 SSBC の平尾等は、独自の設計指針から複製と転写で機能する人工塩基とその塩基対 (Ds-Pa, 7-(2-thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridine (Ds)と pyrrole-2-carbaldehyde (Pa))の開発に成功している[1]。今後、効率よく、より洗練された人工塩基対を創製する分子設計指針が必要とされている。

本研究では、我々が開発してきたオーダーN (order-N または linear scaling) 法第一原理 DFT 計算プログラム CONQUEST[2]を用いて、計算シミュレーションによる分子設計や生体分子の機能理解といった観点から、この非天然型塩基対含有DNAの系に対し、構造安定性や環境効果(水和構造や塩基配列依存性)を電子状態から明らかにする事を目的としている。これまでに我々は、DNA系に対するオーダーN法第一原理DFT計算の数値検証から、我々のオーダーN計算手法が極めて高精度・安定であることを示してきた[3]。最近では、次世代スーパーコンピュータ「京」上での開発を行っており、超高並列計算機下でもオーダーN計算手法の堅牢さを実証している。

今回は、人工塩基対を含んだDNA系に対して、まず量子化学計算による人工塩基対間の相互作用の評価を行い、次いで超高並列計算機下での超大規模計算に向けたオーダーN法第一原理DFT計算の試みに関する報告を行う。

【理論的背景】 CONQUEST で用いられているオーダーN計算手法は、密度汎関数法における一体の密度行列を最適化する手法である。密度行列の非対角項が局所的であることから、非対角項に対する cutoff 半径 R_L を導入する事でオーダーN法を実現している:

$$\rho(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \sum_{i\alpha, j\beta} \phi_{i\alpha}(\mathbf{r}) K_{i\alpha, j\beta} \phi_{j\beta}(\mathbf{r}'), \quad K = 3LSL - 2LSLSL, \quad L_{i\alpha, j\beta} = 0 \text{ for } |\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j| > R_L$$

ここで、行列 L は補助密度行列であり、電子数一定の条件下で全エネルギーを最小にする密度行列 L が求められる。また $\phi_{i\alpha}(\mathbf{r})$ は、support function と呼ばれる各原子に局在した関数である。今回も擬原子軌道 (PAO) を使った計算を行っている。系の全エネルギーは、cutoff 半径に対して変分的であるという利点を持つことから、オーダーN法を導入することによって生じる誤差を評価することが可能である。また、原子座標の自由度に対する最適化(構造最適化計算)も安定に行えるという特徴を持つ。

【計算と結果】 我々はまず人工塩基対 Ds-Pa 分子 (図 1) に関して、量子化学計算による塩基対間の分子間相互作用の評価を行った[4]。図 2 に Ds と Pa の分子間距離に関する相互作用エネルギー曲線を示す。また、天然型塩基対 (A-T、G-C) の PBE 汎関数による相互作用エネルギー曲線も示した。図 2 より、A-T、G-C 塩基対は水素結合によって十分安定化されているのに対し、Ds-Pa 間の相互作用は非常に小さい事が分かる。これより、DNA の 2 重鎖構造内の人工塩基対の安定性は、例えば、DNA 骨格上の空間的な形状、人工塩基対の前後配列にある隣接塩基対間との相互作用、溶媒との相互作用といった環境効果から大きく影響を受けている事が示唆される。



Figure1. unnatural base pair, Ds-Pa system.

次に、水溶液中の DNA モデル系のオーダー-N 計算の準備・予備計算段階ではあるが結果を示す。モデル系は、人工塩基対 Ds-Pa の 1 対分を含んだ DNA12 塩基対に AMBER で水分子を加える事で、全原子数 11,912

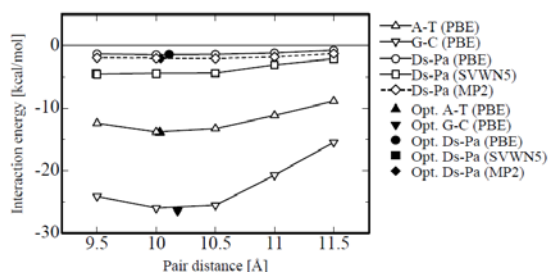


Figure2. Interaction energy of A-T, G-C, Ds-Pa base pair.

原子 (DNA: 763 原子、Na: 22 原子、H₂O: 3709 分子 = 11,127 原子) を作成し、分子動力学計算による平衡状態計算後のスナップショットの 1 構造を用いた (図 3)。AMBER 計算における Ds と Pa の力場パラメータは、Duan らの方法[5]を用いて作成した。図 4 に SCF による CONQUEST 計算から、この水溶液中の人工塩基対 DNA モデル系の Force を示す。この構造では、18 番目の Cytosine のリン酸部分の酸素が Force の最大値であった (桃色)。一方、薄緑色で示した部分は、人工塩基 Ds と Pa の Force 部分である。今後更に経験的な van der Waals 汎関数を導入した議論を進めていく予定である。

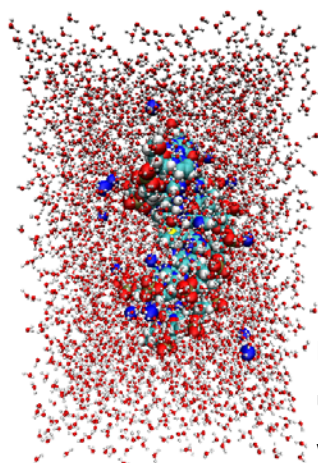


Figure3. DNA including one unnatural base pair system, which contains 11,912 atoms.

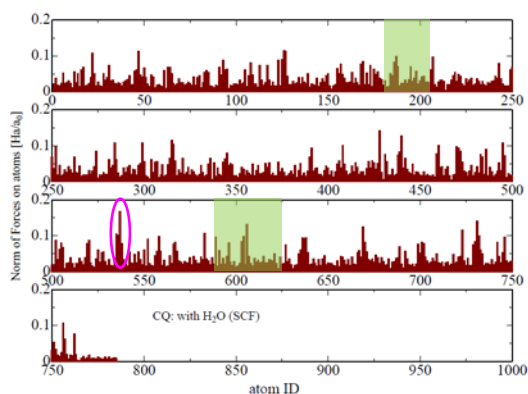


Figure4. Atomic forces of DNA including one unnatural base pair.

【参考文献】

[1] I. Hirao et al., Nature Methods., 3, 729-735 (2006). [2] D. R. Bowler, T. Miyazaki, Rep. Prog. Phys. 75, 036503 (2012). [3] T. Otsuka, et al., J. Phys. Condens. Matter, 20, 294201 (2008). [4] T. Otsuka, T. Miyazaki, Int. J. Quantum Chem. (2012), DOI:10.1002/qua.24094. [5] Y. Duan et al. J. Comp. Chem. 24, 1999-2012 (2003).