

4P084

人工塩基対を含んだ DNA 系に対するオーダーN 法 DFT 計算

(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 linear-scaling DFT calculations

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

【序】 近年の有機合成化学の技術は目覚ましく、生命システムを構成する要素を人工的に創出し、生命現象の理解とともにその機能を向上させる事が可能となってきた。核酸分野では、人工的に設計した非天然型塩基を DNA に導入し、この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、更に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。理研 CLST の平尾等は、独自の設計指針から人工的に作成した非天然型塩基とその塩基対 (Ds-Pa, 7-(2-thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridine (Ds)と pyrrole-2-carbaldehyde (Pa))を開発し、この非天然型塩基対を骨格内に封入した人工 DNA は、複製と転写の機能を有する事に成功している[1]。最近では、この非天然型塩基を天然の DNA に組み込んだ DNA アプタマーを作成し、従来の DNA アプタマーと比べ、標的タンパク質との結合能力機能を飛躍的に向上させる事を可能とした[2]。今後は、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[3]を用いて、超大規模生体分子系に対する計算シミュレーションから、生体分子の機能理解や関連する分子設計技術の開発を行っている。これまでに我々は、天然型の 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・安定である事を示してきた[4]。また、スーパーコンピュータ「京」上での開発と数値検証から、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。

これまで、非天然型塩基対を含んだ DNA 系に対しては、まず非天然型塩基対のみに着目した量子化学計算から塩基対間の相互作用評価を行った[5]。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 計算の数値検証を行った。今回は、経験的な van der Waals 相互作用補正を含めた、更なる詳細な解析を行った結果を報告する。

【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】 図1に示すように計算に用いたDNAモデル系は、5'-GGTAAC-Ds-ATGCG-3'と5'-CGCAT-Pa-GTTACC-3'としたDs-Pa塩基対の1対を含んでいる。AMBERによって水分子を加える事によって、全原子数11,912原子(DNA: 763原子、Na: 22原子、H₂O: 3709分子 = 11,127原子)を作成した。古典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構造を用いて、オーダーN法DFT計算を行った。これは以前報告した構造と同じものである。

ここでは、人工塩基対Ds-Paの1対を含んだDNA12塩基対モデル系のForceに関する結果を示す。計算条件として、PBE汎関数とDZP精度を持つ縮約PAOを用いた。また、DFT計算のvan der Waals補正としてDFT-D2法を用いた。

図2は、CONQUESTのSCF計算による非天然型塩基対DNAモデル系のDNA部分を構成する各原子に働くForceのノルムを示している。茶色はPBE汎関数によるForce、青色はDFT-Dによる補正を示している。DFT-Dによる各原子のForceのノルムの補正効果は、最大でも 10^{-3} Ha/a₀のオーダーであり、かなり小さい事が分かる。図3は、DNAを構成する塩基単位で算出したForceの各成分を示している。白抜き記号は、DFT-D2による補正結果である。このスナップショット構造からは、塩基対単位でのForceの大きな差は見られない。更に他のスナップショット構造の比較を踏まえ、議論を進めて行く予定である。

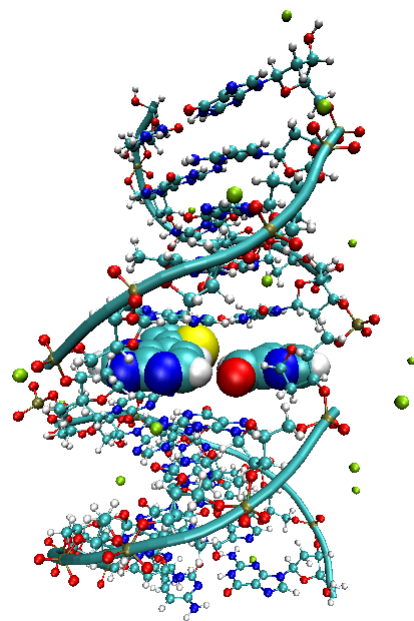


Figure1. DNA system including one unnatural base pair, Ds-Pa.

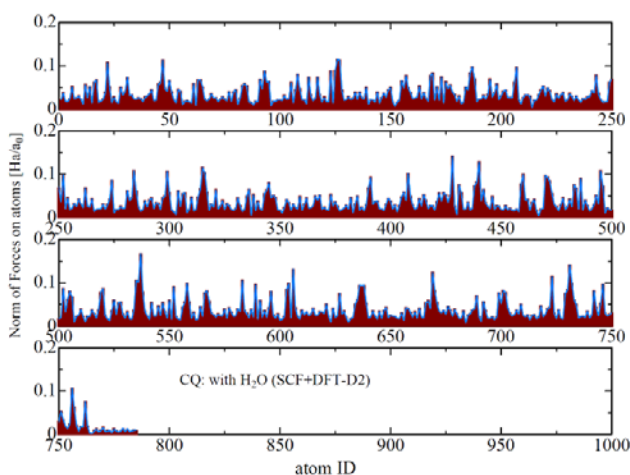


Figure2. Norm of atomic force of DNA part

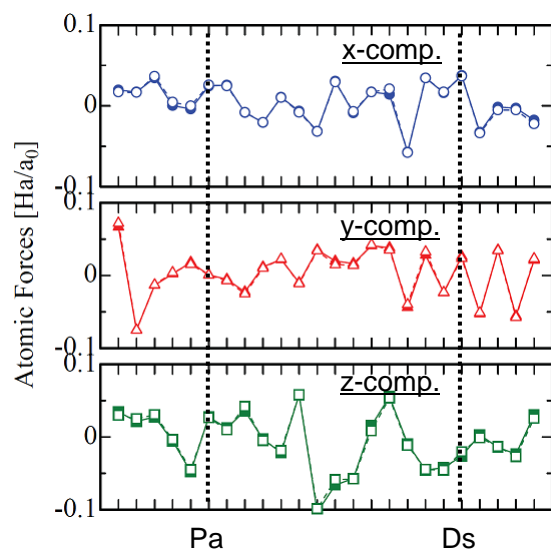


Figure3. Atomic force components of DNA bases

【参考文献】 [1] I. Hirao et al., Nature Methods., 3, 729-735 (2006). [2] M. Kimoto et al., Nature Biotechnology, 2013 doi:10.1038/nbt.2556 [3] D. R. Bowler, T. Miyazaki, Rep. Prog. Phys. 75, 036503 (2012). [4] T. Otsuka, et al., J. Phys. Condens. Matter, 20, 294201 (2008). [5] T. Otsuka, T. Miyazaki, Int. J. Quantum Chem. 113, 504 (2013).