

Elongation法による生体高分子の効率的構造最適化 および反応解析法

¹九大院・総理工研究院, ²九大院・総理工学府, ³JST-CREST
○青木百合子^{1,3}, 水上渉¹, 伊藤雅浩², 折本裕一¹

Efficient geometry optimization and reaction analysis of biopolymers

○Yuriko Aoki^{1,3}, Wataru Mizukami¹, Masahiro Ito², Yuuichi Orimoto¹

¹ Department of Material Sciences, Faculty of Engineering Sciences, Kyushu University, Japan

² Department of Molecular and Material Sciences, Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University, Japan

³ Japan Science and Technology Agency, CREST, Japan

【Abstract】 Elongation-counterpoise (ELG-CP) method to correct the basis set superposition error (BSSE) was developed to estimate the interaction energies between different sites in biomolecules. This treatment was first applied to a mismatched DNA where geometry optimization as well as high level calculations must be needed on the mismatched part rather than the other parts. The ELG-CP method combined with Structural (S)-SCF method was applied to determine the internal-coordinates of DNA base pairs in the periodical parts, while the elongation optimization method based on region localized molecular orbitals was applied to the local site. This treatment was tested on alkylation induced base pair mismatched DNA.

【序】 生体内 DNA においては、タンパク質やリガンドとの相互作用ほか、DNA 複製の際にアンペア塩基や G-C または A-T とは異なる塩基どうしがペアを組む mismatch 塩基対を生じる現象が起こっている。通常は、DNA ポリメラーゼによる mismatch 修復機構が働くものの、その修復機能が低下すると遺伝子の異常を引き起こす。DNA やタンパク質にまつわる特異的な生体内反応を、電子状態の立場からその発現メカニズムを明らかにし、得られた原理に基づいた計算による薬剤設計は有効である。しかし、複雑生体分子の局所的相互作用による機能変化については、全系をダイレクトに扱う従来法では技術的困難を伴うため、全系の電子状態を効率的に評価した上で、大事な反応部分に特化した局所的かつ高精度に扱う手法が求められる。そこで、当研究室で開発中の Elongation(ELG)法[1,2]における領域局在化分子軌道を基底とした周囲分子の環境下での効率的局所 (安定・遷移) 構造探索法を提案する。

本手法の稼働確認テストとして、アルキル化剤などでグアニン(G)の O⁶ 位がメチル化された O⁶-Me-G を中間体とする G-C から A-T への突然変異[3]を扱う。ここでは Fig. 1 に示すように、DNA 複製に際してグアニンがシトシン以外にチミンと塩基対を形成する可能性が生じ、O⁶-MeG-C → O⁶-MeG-T → A-T への突然変異を引き起こす機構が考えられる。しかし、電子論的な認識機構は明らかにされていないため、本手法の妥当性を検討するモデルとして、その変異メカニズムの解析を試みる。

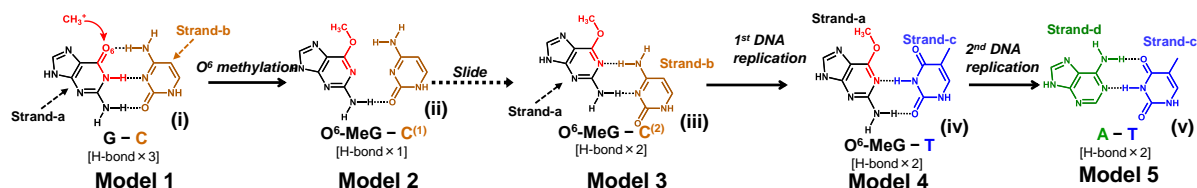


Fig. 1. Possible process (Models 1-5) of alkylation induced DNA base pair where only mismatch part from G-C to A-T was shown.

【方法】 DNA のミスマッチ部分を扱う前に、注目部分以外の塩基対の構造を決めるため、Structural(S)-SCF 法と名付けた周囲環境下での簡易構造最適化を行う (Fig. 2)。たとえば (G-C)₃ において両端塩基対座標を固定したまま中心塩基対構造を最適化し、得られた中心塩基対の座標を両端に反映させ、再度両端塩基対座標を固定したまま中心塩基対を最適化し、中心塩基対と両端塩基対の内部構造が同じになるまで繰り返す。両者の構造が収束すると、さらに周囲分子を増やして同様の S-SCF 計算を行い、ミスマッチ部以外の DNA 構造と定義する。

次に、ELG 法により系の電子状態を伸長するが、ミスマッチ部の SCF 計算に差し掛かるとその部分の構造パラメータのみを最適化し、通り過ぎるとミスマッチ部以外の構造は S-SCF 法にて定義したものに固定したままで伸長する (実際のミスマッチは末端で生じているものを考えられるが本手法の動作確認のためのモデルである)。ミスマッチ部の塩基対間相互作用をより正確に見積もるため、DNA 二重螺旋の一本鎖を Ghost orbital とする ELG-Counterpoise(CP)法を導入した[4]。

【結果・考察】 DNA (G-C)_N (N=21) モデル系に対して、11th 塩基対でミスマッチが生じた系 (Fig. 3) をモデルとした。まず、ミスマッチを含む DNA 鎖における ELG-CP 法の全エネルギー誤差は、従来法との比較において 10⁻⁷ hartree/atom 程度と高精度であることを確認した。ELG-CP 法によって得られた Fig. 1 Model 2-5 (N=9-12) に対する安定化エネルギーを Fig. 4(a) に示す。メチル基の O⁶ アタックにより、水素結合が二本切れるため (Model 2)、G-C に比べて不安定となり、塩基対間のスライド以降に関わるエネルギーは Model 2 より大きくなることを確認できる。また各 N での安定化エネルギー変化分は局在化しており (Fig. 4(b))、ミスマッチ部の影響は 5 塩基対程度であることを示している。

一方、DNA 両端から伸長する手法 (Fig. 5) により、構造が最も重要な中心部 (赤枠部) において、領域局在化軌道基底による大きな基底関数による構造最適化を実現しており、効率的な局所遷移状態計算に向けた ELG-TS 法も並行して開発中である。

【参考文献】

- [1] A. Imamura, Y. Aoki and K. Maekawa, *J. Chem. Phys.*, **95**, 5419 (1991).
- [2] Y. Aoki and F. L. Gu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**, 7640 (2012).
- [3] P. F. Swann, *Mutat. Res.*, **233**, 81 (1990).
- [4] Y. Orimoto, R. Yamamoto, P. Xie, K. Liu, A. Imamura, and Y. Aoki, *J. Chem. Phys.*, **142**, 104111 (2015).

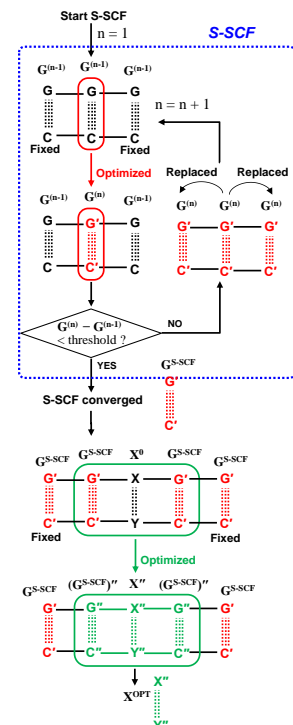


Fig. 2. S-SCF model for DNA.

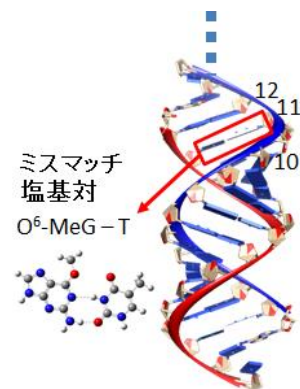


Fig. 3. O⁶-MeG-T in DNA.

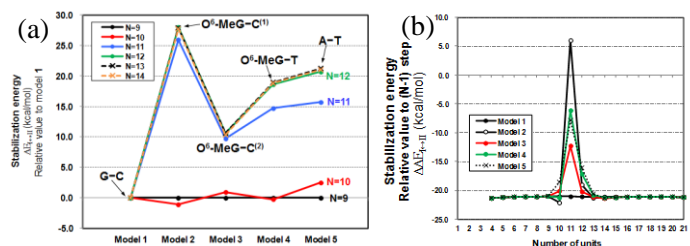


Fig. 4. (a) Relative inter-strand stabilization energy for Models 2-5 (HF/6-31G(d,p)). (b) Stabilization energy change from elongation previous step.

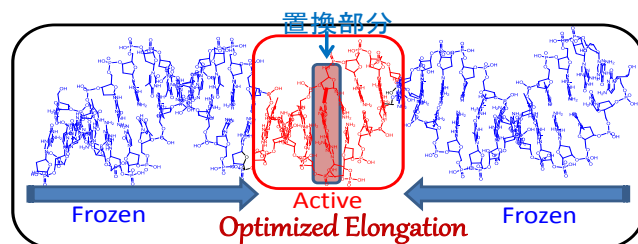


Fig. 5. Terminal to central elongation model.