

多階層Elongation構造最適化法による DNAバルジ／ミスマッチ認識分子の効率探索と理論設計

¹九大院総理工, ²サンクトペテルブルク大学, ³阪大・産研
○折本裕一¹, Pomogaeva Anna^{1,2}, 矢野綾香³, 中谷和彦³, 青木百合子¹

Multi-layered elongation optimization method and its application to the molecular design for DNA bulge/mismatch recognition

○Yuuichi Orimoto¹, Anna Pomogaeva^{1,2},
Ayaka Yano³, Kazuhiko Nakatani³, Yuriko Aoki¹
¹ Department of Material Sciences, Faculty of Engineering Sciences,
Kyushu University, Japan
² Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, Russia
³ The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University, Japan

【Abstract】 Elongation (ELG) method was developed to calculate electronic structures of huge molecules with keeping both linear-scaling efficiency and chemical accuracy. The method was upgraded to perform multi-layered ELG optimization, in which the focused region is calculated at higher level than the other uninterested regions. In this study, the method was applied to the molecular design for DNA bulge/mismatch recognition using DNA model with 31 base pairs. Electronic structures of the DNA model were elongated from both terminals to the central bulge/mismatch region. In the ELG process, regions near both terminals are calculated using small basis set. When the process reaches to the central region including a bulge with recognition molecule, the calculation increases its level by using larger basis set and/or correlation effects, etc. ELG “restart” calculations only for the central region make us possible to very efficient molecular exploration for the bulge/mismatch recognition.

【序】 様々な疾病に関係する DNA 特異構造（バルジ／ミスマッチ等）を認識・結合する有機分子が創薬リード化合物として期待されている。認識能を持った有機分子の探索に電子状態を考慮する量子化学計算は有効と考えられるが、系のサイズの 3~4 乗に比例して爆発的に増大する計算コストのため量子化学的手法の本分野への貢献は限定的であり、認識分子探索は専ら実験に依存しているのが現状である。電子論に基づく計算アプローチが実用的になれば、分子探索の高速化とともにミクロレベルの機構解明による革新的創薬も期待できる。本研究では、巨大系の電子状態／安定構造を高速演算可能な当グループ開発の Elongation 構造最適化 (ELG-OPT)法を発展させ、着目領域をそれ以外の領域よりも高精度に演算する多階層

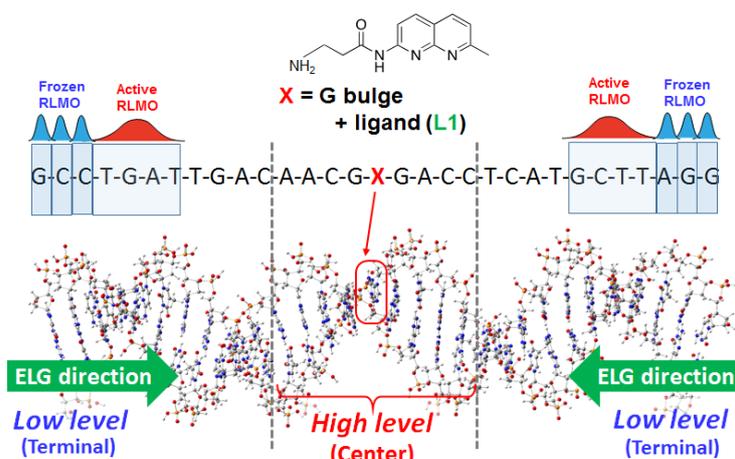


Fig. 1. Multi-layered elongation optimization method.

ELG-OPT 法 (Fig.1) を開発し、バルジ/ミスマッチ塩基認識分子の探索・設計に応用した。

【方法】 Elongation(ELG)法[1-4]は、重合反応を模倣するように反応末端にモノマーを次々と付加させ、反応末端付近のみ固有値問題を解くことで高速計算を可能にする。その際、ユニタリ変換によってモノマーから離れた領域に局在化させた Frozen 領域局在化軌道(RLMO)を固有値問題から外すが、モノマーと Frozen 軌道は相互作用がないため計算精度に影響しない。軌道局在化と部分固有値問題を繰り返すことで高速・高精度に巨大系の電子状態が得られる。今回、巨大系中の着目している重要部位を周囲よりも高精度に取り扱う多階層 ELG 構造最適化(OPT)法を開発し、ナノチューブ表面の局所反応解析 (ポスター発表: 4P112) や DNA 特異構造の認識分子探索への応用を試みている。DNA を例にすると (Fig.1)、本方法ではまずモデル両末端から中央に向かって低計算レベルで ELG 演算を進め、注目しているモデル中央の特異構造付近でより大きな基底関数、電子相関・相対論効果の取り込み等による高計算レベルに切り替わるよう開発を進めた。これにより周囲の正常 DNA 部の電子状態や構造の影響を取り込みつつ着目部分のみ様々なリガンド分子や特異構造に置き換え ELG 計算をリスタートすることで、高精度かつ高効率な認識分子探索が可能となる。

【結果・考察】 多階層 ELG-OPT 法の応用として、31 塩基対からなる DNA 中のグアニンバルジと、リガンド分子としてのナフチリジン誘導体の複合体モデル系に適用した (Fig.2)。第一段階テストとして、系の中心部以外については通常の一方向伸長の ELG-OPT 法で事前に得た最適化構造を用いた 1 点計算で ELG 演算を進め、中央部位に到達したところで Active 領域の領域局在化軌道を含めた構造最適化を行った (HF/3-21G)。

この際、全系で同じ基底関数を用いたが、DNA の別のテスト計算では基底関数の切り替えにも成功している。中央のリガンド分子を様々なナフチリジン誘導体に替え、複合体形成エネルギーを算出した。現時点では小さな基底関数系を用いているため定量的な議論は難しいが、グアニンバルジとの複合体形成エネルギーからバルジ認識能の序列が効率的に得られることが分かった。今後、中央着目部分について分極関数等を含むより大きな基底関数系への切り替え、および電子相関効果等の取り込みによる結果の定量化を目指す。

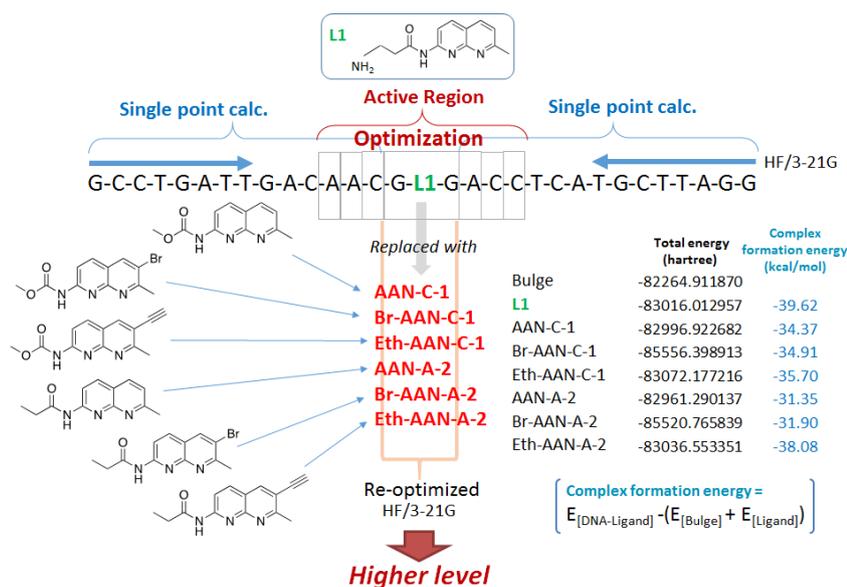


Fig. 2. Molecular exploration for DNA G-bulge recognition.

【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] F. L. Gu, Y. Aoki, M. Springborg, and B. Kirtman, *SPRINGER BRIEFS IN MOLECULAR SCIENCE, ELECTRICAL AND MAGNETIC PROPERTIES OF ATOMS, MOLECULES, AND CLUSTERS*, Springer International Publishing, XVI, 93, 2015. [4] Y. Orimoto and Y. Aoki, *J. Chem. Phys.*, **145**, 024107 (2016).