

FMO-DFT による生体高分子に関する理論的研究

(豊橋技科大¹、科技団²、東芝³)○杉木真一郎^{1,2}、栗田典之¹、関野秀男¹、田中茂典³

【序】

非周期的な巨大系を第一原理計算と同様の精度で計算することのできる Fragment MO (FMO) 法は、主として Hartree-Fock(HF)レベルでその有用性が検証されてきた。しかしながら生体物質内で重要な役割を果たす水素結合などは、電子相関を考慮することが必要不可欠であり、FMO 法もそのような効果を考慮して計算する必要がある。今回、電子相関を考慮した電子状態計算法の一つである密度汎関数法を基にした FMO 法 (FMO-DFT) を開発したので、これを用いて転写活性タンパク質に関する研究を行う。

転写活性タンパク質の一つであるカタボライト活性化タンパク質 CAP (catabolite activator protein) は、環状 AMP (cAMP) と結合し、CAP-cAMP 複合体となり、DNA の特定部位に結合し RNA ポリメラーゼが DNA に結合するのを助け、lac オペロンの転写を促進する。本研究では、CAP と cAMP の複合体の結合状態を研究することにより、CAP-cAMP 複合体がどのように DNA と結合し、転写を促進するかを解明する足がかりとする。一方、cAMP を cGMP に変えた場合、cGMP-CAP 複合体の構造が cAMP-CAP 複合体と比べて変化し、DNA との結合能が変化することが実験的に調べられている。そこで、cGMP-CAP 複合体についても、cAMP-CAP 複合体と同様に計算を行い、両者の比較をすることによって、その特性について理論的側面から検証を行う。

【理論】

FMO は全系の計算を行わず部分空間に切り分け、それぞれ独立に計算する方法である。こうすることによって少ない計算労力で巨大な系を計算することが可能になる。

簡単に FMO の計算方法について HF の場合を例に用いて概略を示す。最初に分子を N 個のフラグメントに分割する。次にフラグメントをそれぞれ独立に計算する。フラグメントを計算する際に、計算するフラグメント以外の (N-1) 個のフラグメントからの静電ポテンシャルをフラグメントに足しこむ。

$$f^I = -\frac{1}{2}\nabla^2 + \sum_a^{n_I/2} \{2J_a - K_a\} - \sum_A^{all} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_I - \mathbf{r}_A|} + \sum_{K(\neq I)}^N \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}_I - \mathbf{r}'|} + \sum_c B_c |\theta_c\rangle \langle \theta_c| \quad (1)$$

ここで、 n_I はフラグメント I の電子数、 K は I 以外のフラグメント、 B_c は十分大きい正の値、 $|\theta_c\rangle$ は局在化された軌道であることを表す。周囲からの静電ポテンシャルによってフラグメントの電子密度行列は変化するのでこれが収束するまで繰り返す。

次にフラグメントペアの計算を行う。フラグメントペアの計算の際には、フラグメントの計算の場合と同様に周りの (N-2) 個のフラグメントからの静電ポテンシャルを足しこむ。

$$f^{IJ} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + \sum_a^{n_{IJ}/2} \{2J_a - K_a\} - \sum_A^{all} \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_A|} + \sum_{K(\neq I, J)}^N \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}'|} + \sum_c B_c |\theta_c\rangle \langle \theta_c| \quad (2)$$

ここで、 n_{IJ} はフラグメントペア IJ の電子数である。フラグメントペアの計算は一回のみ行う。式(1)、式(2)を用いてそれぞれフラグメント、フラグメントペアのエネルギー E_I, E_{IJ} を求める。その後系のトータルエネルギー E を下式を用いて求める。

$$E = \sum_{J>I}^N E_{IJ} - (N-2) \sum_I^N E_I \quad (3)$$

次に FMO 法の計算結果より得られる有効ペア相互作用について、以下に簡単に示す。

Fragment および Fragment-Pair のエネルギーを Fragment 自身のエネルギーと周りからの静電ポテンシャルに分けると次のように書ける。

$$E_I = E'_I + \sum_{K \neq I}^N V_{I \leftarrow K} \quad (4)$$

$$E_{IJ} = E'_{IJ} + \sum_{K \neq I, J}^N V_{IJ \leftarrow K} \quad (5)$$

ここで、 E'_I, E'_{IJ} はそれぞれ Fragment および Fragment-Pair 自体のエネルギーであり、 V は周りからの静電ポテンシャルになる。式(4),(5)を全エネルギーの表式(3)に代入し、整理すると、

$$E_{total} = \sum_I^N E'_I + \sum_{IJ}^N \Delta E_{IJ} \quad (6)$$

となる。 ΔE_{IJ} は有効ペア相互作用と呼ばれるものであり、

$$\Delta E_{IJ} = \Delta E'_{IJ} + \sum_{K \neq I, J}^N \Delta V'_{IJ \leftarrow K} \quad (7)$$

$$\Delta E'_{IJ} = E'_{IJ} - E'_I - E'_J \quad (8)$$

$$\Delta V'_{IJ \leftarrow K} = V_{IJ \leftarrow K} - V_{I \leftarrow K} - V_{J \leftarrow K} \quad (9)$$

となる。 ΔE_{IJ} の値を各フラグメント間で比較することにより、フラグメント間の相互作用を定性的に見積もることができる。今回の研究において、CAP と cAMP (cGMP) の結合状態を見積もる方法として、FMO 法の結果より得られる有効ペア相互作用を用いる。有効ペア相互作用を見ることによって、cAMP と CAP の残基との相互作用を定性的に見ることができる。

【方法】

Protein Data Bank (PDB) に登録されている CAP-cAMP の構造 (PDB コード: 1G6N) を入手し、cAMP とその周辺のタンパク質を切り出す。そして、タンパク質側は2残基を1フラグメントとし、cAMP および cGMP はそれ自体を1フラグメントとして FMO 計算を行う。そして、その FMO の結果から得られた有効ペア相互作用の結果を用いて、cAMP 及び cGMP と CAP との特異的な相互作用について論じる。詳細については当日報告する。また結晶水の影響などについても議論を行う予定である。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興事業団・計算科学技術活用型特定研究開発推進事業の研究課題「DNA のナノ領域ダイナミクスの第一原理的解析」の援助を受けて行われた。