

フラグメント-DFT 法による核酸塩基対の水素結合およびスタッキング相互作用

(筑波大院化¹, 科技振², 国立衛研³) ○守橋 健二¹, 下堂 靖代^{1,2}, 中野 達也³

[序]

フラグメント分子軌道 (FMO) 法 [1] を密度汎関数理論 (DFT), Kohn-Sham(KS) 法に応用したフラグメント-DFT(F-DFT) 法は, 生体高分子系の電子状態を解明するためのより有力な手段として, その可能性が期待される. 我々は, FMO 法を中核に開発が進められている *ab initio* MO 計算プログラム ABINIT-MP[2] へ, 本研究室で開発した DFT コードを導入した [3].

しかし, DFT 計算においては, 現在, 最も汎用されている B3LYP 交換相関汎関数は, 希ガスのダイマーなどの van der Waals(vdW) 相互作用を正しく記述できないことが知られており, これまで種々の汎関数が試されてきた. vdW 相互作用は, 生体高分子系においても重要であり, DFT 計算の生体系への応用にはこの問題を解決することが不可欠である.

近年, Dabkowska らは *ab initio* MO 計算を行い, 5'-d(GCGAAGC)-3' hairpin 構造において形成される核酸塩基対の水素結合あるいはスタッキング相互作用による安定化エネルギーを完全基底極限での CCSD(T) レベルに相当する精度で求めている [4]. ここでは, それぞれの核酸塩基対のみが計算の対象であり, 分子内に存在するその他の塩基や糖およびリン酸部位は含まれていない. また, DFT 計算との比較では, スタッキング相互作用には相応しくない B3LYP が用いられている.

本研究では, 希ガスのダイマー計算について, 比較的満足のいく結果が得られることが報告されている X3LYP および PBE0 交換相関汎関数を採用し, これらの核酸塩基対を対象に, 水素結合およびスタッキング相互作用について F-DFT 計算を行った.

[方法]

Dabkowska らの *ab initio* MO 計算による結果と比較するため, それぞれの核酸塩基対の水素結合あるいは vdW 相互作用エネルギーを従来の DFT 計算により求めた. また, 分子内に存在する全ての核酸塩基を, さらに糖およびリン酸部位を含め, F-DFT 計算を行った. フラグメント計算で必要となるフラグメントモノマー I およびフラグメントダイマー IJ のエネルギー (E'_I および E'_{IJ}) から,

$$\Delta E_{IJ} = (E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + Tr(\Delta \mathbf{P}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ})$$

をフラグメント間の相互作用エネルギーとみなすことができる. $\Delta \mathbf{P}^{IJ}$ は差分密度行列であり, \mathbf{V}^{IJ} は周囲のフラグメント $K (\neq I, J)$ からの静電ポテンシャルである. したがって, 一つの核酸塩基でフラグメントを構成することにより, 上式から他の核酸塩基, さらに糖およびリン酸部位を考慮した塩基対の相互作用エネルギーを求められる. これらの計算には, X3LYP および PBE0 交換相関汎関数を採用し, 基底関数には 6-31G** を, 構造パラメータには PDB データを用いた. ここで, X3LYP は, G2 data set についての再現性が B3LYP よりも優れており, 水素結合エネルギーや He ダイマーの vdW 相互作用エネルギーについても定量的な結果を与えることが報告されている [5]. 比較のため, B3LYP および HF 法による計算も行った.

[結果]

Figure には、5'-d(GCGAAGC)-3' hairpin 構造を示した。ここでは、核酸塩基をそれぞれ G1, C1, G2, A1, A2, G3, C2 とする。Table には、従来の DFT および F-DFT 法による計算結果を示した。ここでは、核酸塩基のみを考慮し、糖およびリン酸部位は MOLDA[6] により水素原子で置換した。なお、従来の DFT 計算では、核酸塩基対のみを計算対象としているのに対し、F-DFT 計算では、全ての塩基を考慮している。糖およびリン酸部位も考慮した結果については、本稿では省略する。

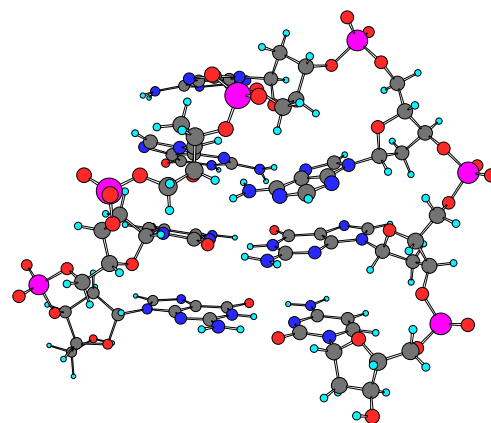


Figure: Structure of 5'-d(GCGAAGC)-3' hairpin.

Table より、PBE0, X3LYP, B3LYP, HF 法の順に安定化エネルギーが大きくなる傾向があるが、スタッキングによる安定化エネルギーは、いずれも参照値の半分以下である。全ての塩基を計算対象とした F-DFT 計算から、他の塩基の効果により塩基対の安定化エネルギーは増す傾向があることが示される。

Table: Interaction energies (kcal/mol) for nucleic acid base pairs in 5'-d(GCGAAGC)-3' hairpin. Values in parentheses were corrected for BSSE with counterpoise method.

	HF	DFT			ΔE [4]	FMO	F-DFT		
		B3LYP	X3LYP	PBE0			B3LYP	X3LYP	PBE0
H-bonding									
G1-C2	-28.6 (-25.6)	-32.3 (-27.4)	-33.6 (-28.6)	-34.2 (-30.1)	(-31.4)	-42.6	-45.3	-46.6	-47.5
C1-G3	-27.7 (-24.7)	-31.7 (-26.8)	-33.0 (-28.0)	-33.6 (-29.6)	(-30.7)	-43.3	-46.3	-47.6	-48.6
G2-A2	-6.6 (-4.5)	-11.5 (-8.3)	-12.4 (-9.1)	-13.0 (-10.3)	(-11.3)	-11.4	-16.2	-17.1	-17.8
Stacking									
G1-C1	-4.7 (-1.6)	-5.1 (-1.4)	-6.3 (-2.5)	-6.9 (-3.8)	(-12.4)	-8.9	-9.1	-10.3	-11.0
C1-G2	-0.8 (1.8)	-1.5 (1.7)	-2.6 (0.7)	-3.2 (-0.4)	(-7.7)	-0.5	-1.3	-2.4	-2.9
A2-G3	2.6 (5.7)	0.9 (4.7)	-0.4 (3.5)	-1.1 (2.1)	(-6.5)	3.7	2.1	0.9	0.1
G3-C2	-3.3 (-0.7)	-3.7 (-0.6)	-4.8 (-1.6)	-5.4 (-2.7)	(-11.6)	-7.1	-7.4	-8.6	-9.3

[参考文献]

- [1]K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayashi, *Chem. Phys. Lett.* 313 (1999) 701.
- [2]T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, Y. Akiyama, M. Uebayashi, K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* 318 (2000) 614.
- [3]Y. Shimodo, K. Morihashi, T. Nakano, *J. Mol. Struct.(Theochem)* in press.
- [4]I. Dabkowska, H. V. Gonzalez, P. Jurecka, P. Hobza, *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 1131.
- [5]X. Xu, Q. Zhang, R. P. Muller, W. A. Goddard III, *J. Chem. Phys.* 122 (2005) 14105.
- [6]H. Yoshida, MOLDA for Protein Modelling, <http://www.molda.org>.