

DFT 法によるハロゲンウラシルと DNA 塩基間の結合エネルギー計算

(豊橋技科大院工) ○中津 泰輔, 出立 兼一, 夏目 貴行, 塚本 貴志, 栗田 典之*

【はじめに】

DNA の突然変異メカニズムの研究において、5-ブロモウラシル(BrU)のエノール互変異性体の存在が重要であると考えられている [1]。BrU は、ウラシルと同じ塩基対形成が可能であり、ウラシルの 5 位の水素が臭素に置換された塩基類似体である (Fig.1)。これまで、互変異性体による DNA の突然変異誘発メカニズムの理論的研究は行われてきたが、BrU の突然変異発生への影響は、まだ明らかになっていない [2]。

我々は、BrU 及びウラシルとアデニン及びグアニン塩基間の水素結合エネルギーを密度汎関数(DFT)により解析し、Br 置換の影響を明らかにした。また、核酸の周囲に存在する水分子を考慮した計算を行い、水素結合エネルギーへの水分子の影響を明らかにした。

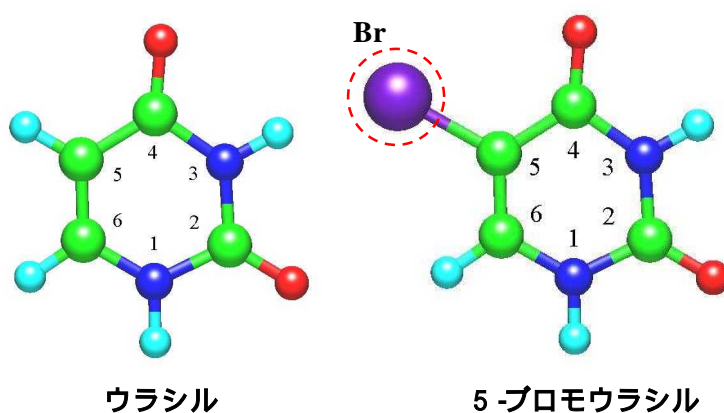


Figure 1

【計算手法】

まず、U、BrU、A 単体の塩基に水分子を付加し、水和構造を作成する。その際、半経験的分子軌道法 (MOPAC の PM3 法) を用いて構造最適化を行い、初期構造を作成した。その構造に対し、DFT 法により構造最適化を行い、水和構造を決定した。さらに高精度計算手法である MP2 法でも同様の解析を行い、DFT 法の計算精度を検証した。

塩基単体での水和構造を得た後、U - A、BrU - A の塩基対の水和構造を作成し、DFT 計算により最安定構造、及び電子状態を求めた。

【計算結果】

Table 1 に U+H₂O、BrU+H₂O に対する DFT 法および MP2 法の計算結果を示す。Table 1 の結果から、U、BrU 共に、U - Wa、BrU - Wa が最安定構造であることが明らかになった。U に対する DFT 計算の結果は、従来の MP2 計算の結果 [3] と比較すると、エネルギーの安定性の順位は同じ傾向を示す。また、DFT 法の結果は、MP2 法の結果と同じエネルギー順位を示す。従って、DFT 法により、U 及び BrU の水和構造を決定できると考えられる。U 及び BrU により多くの水和水を付加した水和構造、及び U - A、BrU - A 塩基対の水和構造に関しては、当日のポスターで発表する予定である。

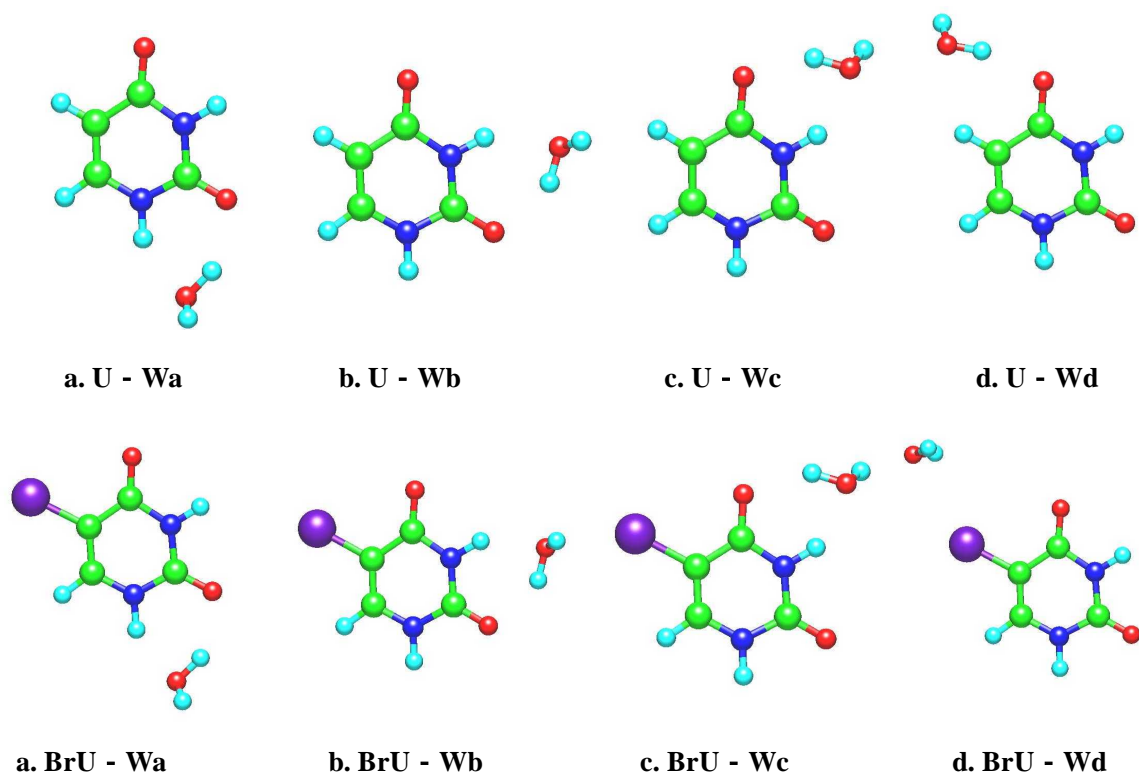


Figure 2. U+H₂O 及び BrU+H₂O の最適化構造

Table 1. U+H₂O 及び BrU+H₂O の全エネルギーの比較

	DFT		MP2	
	$E_{total}(a.u)$	$\Delta E_{total}(kcal/mol)$	$E_{total}(a.u)$	$\Delta E_{total}(kcal/mol)$
Uracil	-414.53493	—	-412.48761	—
Uracil + H ₂ O				
U-Wa	-490.93520	0.00	-489.94741	0.00
U-Wb	-490.93136	2.41	-489.94407	2.09
U-Wc	-490.93306	1.34	-489.94467	1.72
U-Wd	-490.92857	4.16	-489.94156	3.67
BrUracil	-2987.75961	—	-2981.80628	—
BrUracil + H ₂ O				
BrU-Wa	-3064.16039	0.00	-3059.37799	0.00
BrU-Wb	-3064.15695	2.16	-3059.37458	2.14
BrU-Wc	-3064.15792	1.55	-3059.37506	1.83
BrU-Wd	-3064.14651	8.71	-3059.36388	8.85

【参考文献】

- [1] Hu X.B, Li H., Ding J., Han S., Biochemistry 43 (2004) 6361-6369.
- [2] Hobza P., Hans M., Kabeáč M., Nachtigallová D., Biochemistry 44 (2005) 1701-1707.
- [3] Ghomi M., Gaigeot M.P., J.Phys.Chem.B 105 (2001) 5007-5017.