

密度汎関数法による DNA 塩基対の水和構造と電子状態の解析

(豊橋技科大学¹, プエルトリコ大学²)

香村 郁予¹ 塚本 貴志¹ 夏目 貴行¹ 出立 兼一¹ 石川 泰行² 栗田 典之¹

【研究背景と目的】

DNA 塩基対は、G-C 及び A-T 塩基対が基本であり、これらの並びが遺伝情報を記憶する。そして、遺伝情報の読み取り、複製、修復を行うのはタンパク質であり、これらの操作が可能なのは、これらのタンパク質が特定の塩基配列を認識しているためである。しかし、DNA の 2 重らせんの立体構造は、塩基配列にほとんど依存しないため、タンパク質がどのようにして遠方から特定の塩基配列を認識しているのか疑問が残る。生体内において、DNA やタンパク質は、周囲の水分子と水素結合し、その立体構造及び電子状態に大きな影響を受けている。ここで、G-C 塩基対及び A-T 塩基対がそれぞれ固有の水和構造を持つと考え、水分子のもつ大きな電気双極子によって、塩基対の違いを遠方のタンパク質に認識させることができると考えられる。この仮定が成り立つことを証明するには、G-C 及び A-T 塩基対の水和構造を求める必要がある。

これまで実験によって、数多くの DNA の水和構造が示されてきた。しかし、実験では、水分子の水素原子の位置を正確に決定することは難しい。本研究では、密度汎関数法に基づく *Ab initio* 分子軌道法を用いて、G-C 及び A-T 塩基対に対し、安定な水和構造を求めた。

【計算方法】

G-C 塩基対には 11 個、A-T 塩基対には 13 個の水素原子ドナーとアクセプターサイトがある。これらのサイトに水分子を付加した構造を密度汎関数法により最適化した。初期構造を作成する際、水分子は、塩基対と同じ平面上に配置し、水素結合の結合距離、水分子の結合角・原子間距離は実験値を基に決定した(Figs. 1a,1c)。また、水分子の水素原子が塩基と結合する場合は、2つの配向の仕方を考慮した(Fig. 1b)。全てのサイト及び異なる配向を考慮することにより、G-C 塩基対に 1つの水分子が水素結合する構造は計 18 個、A-T 塩基対では計 20 個の構造が考えられる。これらの構造を最適化し、塩基と水分子の結合エネルギーを求め、塩基対と最も強く結合する水分子を求める。同様に、水分子が複数個水素結合する場合についても、最安定な水和構造を求め、これらの構造の電子状態を解析した。

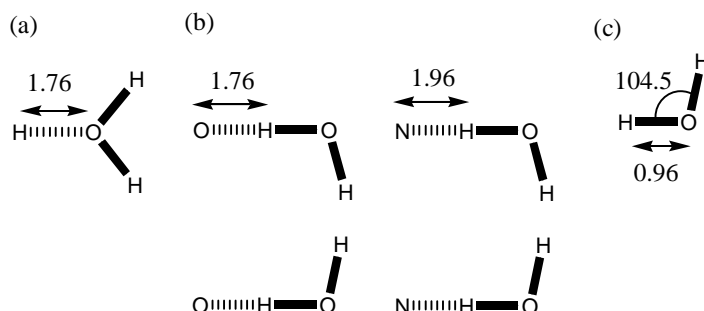


Fig. 1 Positions of water molecules contributing to hydrogen bonding with base pair

構造最適化及び電子状態計算は、密度汎関数法のプログラムパッケージ Dmol³ を用いた。密度汎関数には GGA (Generalized Gradient Approximation) の PBE を使用し、基底関数には DNP (Double-Numeric quality basis set with polarization functions) を使用した。

【結果と考察】

水分子が1つ水素結合した G-C 及び A-T 塩基対の最適化構造を、安定化エネルギーが大きい順に Table 1 に示す。各塩基対をより安定化させる水分子は、水素結合の数及びその種類に定性的な共通点を持つことがわかった。水分子が1つの場合は、DNA と2つの水素結合を形成する構造が安定であることが多く、また、水分子が水素結合する原子が窒素原子である場合がより安定であることが多かった(Figs. 2a,2b)。これは、塩基対の電荷分布を調べた際、窒素原子に負電荷がより分布することからも説明できる。しかし、G-C 塩基対における、最も安定な水和構造では、水分子が酸素原子と窒素原子の2つに水素結合している(Fig. 2c)。A-T 塩基対にはこのように位置する酸素原子と窒素原子はないため、これは G-C 塩基対固有の安定水和構造であると考えられる。また、水分子が複数水和した場合は、水分子同士の水素結合が発生するため、水和構造のパターンは増加し、各塩基対固有の安定水和構造がいくつか存在する可能性がある。当日のポスターでは、水分子が複数個水和した構造も示す。

Table 1 Stabilization energies of each structure for base pair with a water molecule

G-C base pair with 1H ₂ O				A-T base pair with 1H ₂ O			
Site	Hydrogen bonds		E (eV)	Site	Hydrogen binds		E (eV)
G_N7 (1)	OH...N	OH...O-C	-0.54	A_N7 (2)	OH...N	HO...H-N	-0.59
G_1H2	OH...N	HO...H-N	-0.52	A_1H6	OH...N	HO...H-N	-0.59
G_N3 (1)	OH...N	HO...H-N	-0.52	A_2H9	OH...N	HO...H-C	-0.45
G_3H9	OH...N	HO...H-N	-0.52	A_3H9	OH...N	HO...H-C	-0.45
G_N3 (2)	OH...N	HO...H-N	-0.51	A_N3 (2)	OH...N	HO...H-C	-0.45
G_O6 (1)	OH...O=C	HO...H-N	-0.45	A_N3 (1)	OH...N	HO...H-C	-0.45
G_O6 (2)	OH...O=C	HO...H-N	-0.45	T_2H1	OH...O=C	HO...H-C	-0.38
C_H5	HO...H-N		-0.38	T_1H1	OH...O=C	HO...H-C	-0.37
C_1H1	OH...O=C	HO...H-C	-0.38	T_2H5	OH...O=C	HO...H-C	-0.35
G_N7 (2)	OH...N		-0.38	T_3H5	OH...O=C	HO...H-C	-0.35
C_1H4	HO...H-N		-0.36	A_N7 (1)	OH...N		-0.35
C_O2 (2)	OH...O=C		-0.32	T_O4 (2)	OH...O=C		-0.33
C_O2 (1)	OH...O=C		-0.32	T_O4 (1)	OH...O=C		-0.33
C_3H1	HO...H-C		-0.26	T_O2 (1)	OH...O=C		-0.31
C_H6	HO...H-C		-0.21	A_H2	OH...O=C		-0.31
G_H8	HO...H-C		-0.21	T_O2 (2)	OH...O=C		-0.31
C_2H1	HO...H-C		-0.18	T_1H5	HO...H-C		-0.24
G_1H9	HO...H-C		-0.16	T_3H1	HO...H-C		-0.22
G_2H9	HO...H-C		-0.16	T_H6	HO...H-C		-0.20
				A_H8	HO...H-C		-0.19
				A_1H9	HO...H-C		-0.18

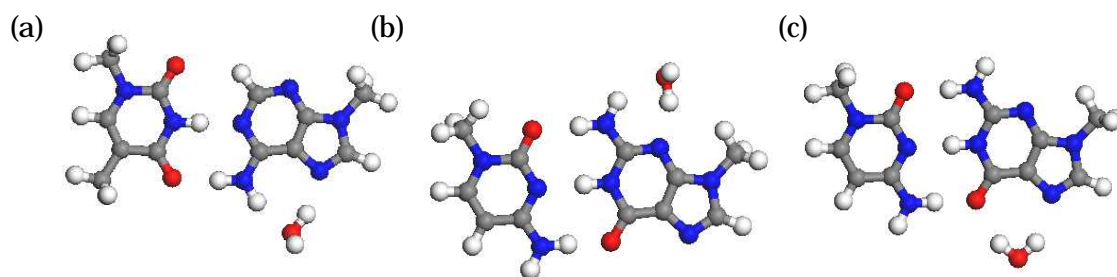


Fig. 2 Most stable structures of base pair with a water molecule: (a)A-T, (b)and(c) G-C.