

## DNA と DNA 蛍光色素の作用機構に関する理論的研究

○青田 光世<sup>1</sup>、堀 憲次<sup>2</sup><sup>1</sup> 山口大学大学院理工学研究科(〒755-8611 山口県宇部市常盤台 2 丁目 16 番 1 号)<sup>2</sup> 山口大学工学部応用化学工学科(〒755-8611 山口県宇部市常盤台 2 丁目 16 番 1 号)

【緒言】 DNA が関与する生化学的なプロセスを研究するには、DNA と特異的に相互作用する蛍光色素が重要な役割を果たしている。これまでの理論的研究では、計算量の少ない分子動力学(MD)計算が主に使われてきた。しかしながらこの方法では、DNA 鎖と蛍光色素間の相互作用の細かな解析を行うのが困難である。分子軌道(MO)計算はそれが可能であるが、計算量が膨大な為これまでほとんど行われていなかった。

そこで本研究では、図 1 に示す代表的な蛍光色素と DNA 間の相互作用機構の解析を、MO 計算を用いて行う方法を開発すると共に、MO 計算に基づいて相互作用機構を明らかにすることを目的とした。

【計算方法】 計算精度の比較を行う為、塩基のみ及びヌクレオチドの対構造の最適化を分子力学(MM)、半経験的 MO、密度汎関数計算で行った。更に DNA の最安定構造の検索には MD 計算(MM3 法)を、その初期構造を用いた構造最適化を MM 計算(MM3 法)、MO 計算(MOPAC PM3 MOZYME)で行った。MM、MO 計算は三次元分子モデリングシステム BioMedCACHe を、密度汎関数計算には Gaussian98 を用いた。

【結果と考察】 Amber 等の初期構造を用いた MO 計算による構造最適化では、塩基対間の水素結合を保つことができなかった。そのため本研究では、図 2 に示した方法を 10 量体 DNA の 2 重らせん構造の最適化に適用した。その手順では、(1)PDB ファイルを読み込み分子の修正を行い、(2)MD 計算で最安定構造を検索、(3)MO 計算(MOPAC AM1 MOZYME)で一点計算することにより部分電荷を入力、(4)MM 計算で構造最適化した後、(5)MO 計算で構造最適化する。この時、5'及び 3'末端の塩基対を架橋し、リン酸のアニオン酸素をプロトンでキャップして最適化を行った。

この方法により最適化された塩基対の水素結合が保たれた構造を図 3 に示す。このような手順で構造最適化すると PM3 ハミルトニアンを用いた MOZYME 法による MO 計算で水素結合を保った DNA の構造最適化が可能であり、また同様の方法により蛍光色素を有する DNA の最適構造も得られた。これらの結果を用いると、DNA-蛍光色素錯体の相互作用機構の解析が可能と考えられる。

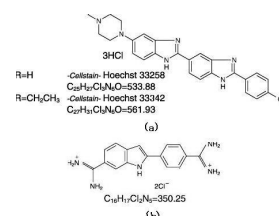


図1 代表的な蛍光色素  
(a)Hoechst33258,33342  
(b)DAPI



図2 MO計算を用いたDNAの計算方法

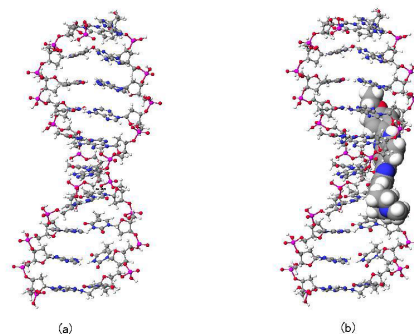


図3 (a)DNAの最適構造、(b)蛍光色素を有する最適構造