

量子分子動力学法による発ガン物質とDNAの反応シミュレーション

中田 吉郎、大谷 渉

群馬大学工学部工学基礎 (〒371-8510 前橋市荒牧町 4-2)

[緒言]

コールタール中に含まれるベンツ[a]ピレンは発ガン物質として知られている。その発ガン機構はほぼ解明されている¹⁾(図1)。ベンツ[a]ピレンは生体内で代謝的な酸化を受けジオールエポキシド(BPDE)になり、それがDNAと反応し、グアニン残基の6位のアミノ基と共有結合する。我々はその過程の中でBPDEの活性体がDNAにインターカレートした中間体を形成した後、DNAと化学反応すると考えた。

そこで本研究では、BPDEがDNAとインターカレートした状態から共有結合した状態までの過程を、量子分子動力学法を用いてシミュレートすることを試みた。

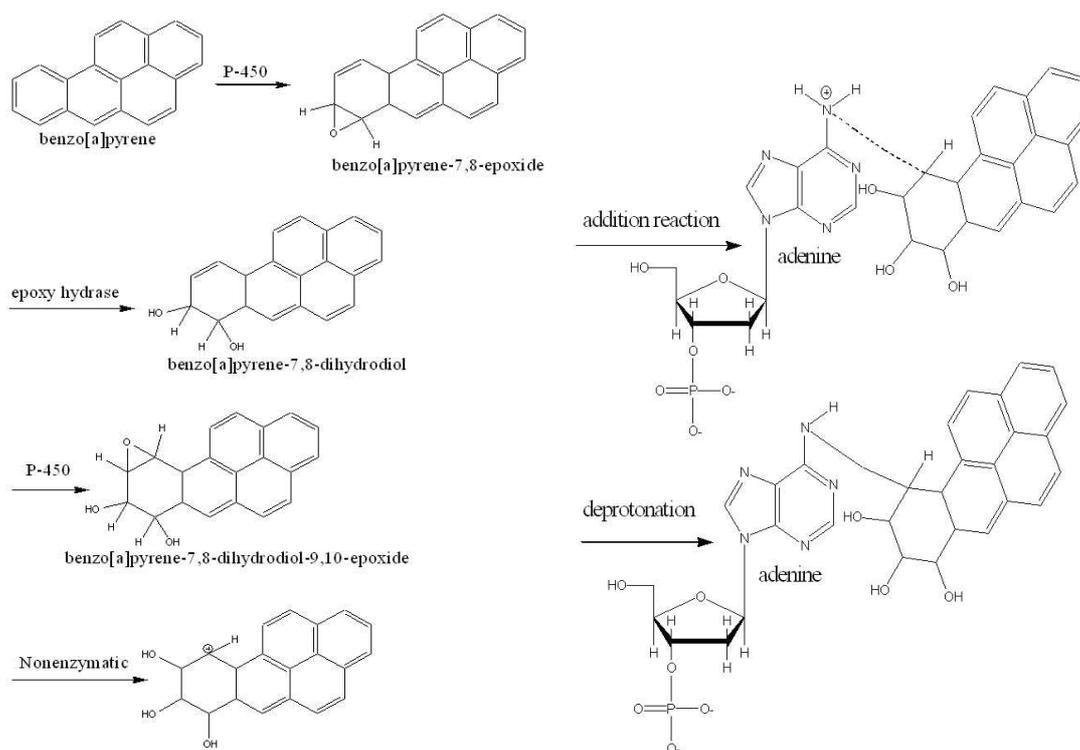


図1 . 付加反応のメカニズム

[方法]

本研究では、フラグメント分子軌道法²⁾(Fragment Molecular Orbital method 以下FMO法)と古典MD法を組み合わせたFMO-MD法による量子分子動力学計算を用いて、反応機構のシミュレーションを行なった。FMO-MD法は、量子MD法の一つである。分子の電子状態はFMO法を用いて量子力学的に計算し、一方、分子の原子核の動きはFMO法で計算した力を用いて、通常のMD法で計算する。こうして、分子の時々刻々の電子状態とコンフォメーション変化をシミュレーションする方法である。

計算には古明地らが開発したPEACHシステム^{3,4)}のWindows版⁵⁾を使用した。

[計算モデル]

計算には、ベンツ[a]ピレンが付加したDNAオリゴマーの結晶構造⁶⁾(PDBID: 1AVX)とMD計算により得られたインターカレート構造を使用した。しかしFMO-MD計算は表1に示すように非常に計算時間がかかるので、ベンツ[a]ピレンを含む上下3塩基対部分を切り出して計算に用いた。さらにこれらの2つの構造の間の中間体をいくつか想定して作成し、それらの構造からのFMO-MD計算を試みた。

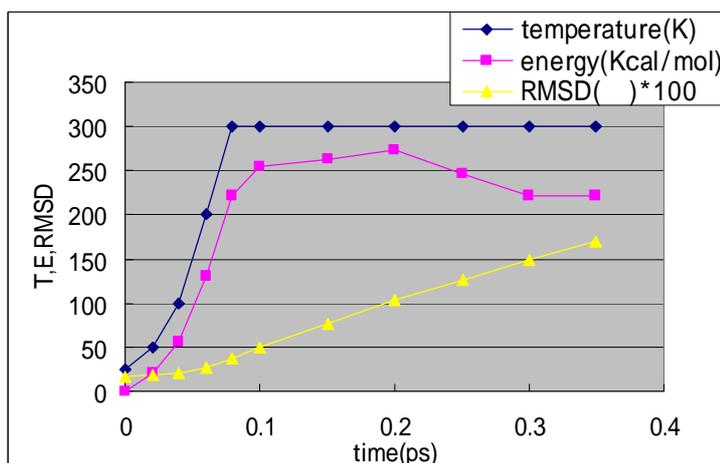
表1 . FMO - MDの計算時間

Initial structure	three base pair with bezopyrene
Periodic box	no solvent
Number of Atoms	226
Temperature	300K
Simulation time	0.01ps
Computer	10 machines (parallel)
CPU	Pentium4,2.80GHz
OS	Windows XP
Compiler	Visual Fortran
Execution Time	23h

[結果]

計算時間に対する系のエネルギーや構造変化(RMSD)の様子を例として図2に示す。これから初期構造から0.3~0.5ps計算した所の構造を検討対象として反応機構を考えることにした。その結果ベンツピレンがインターカレートした状態からアデニンに付加した状態への変化を示すことが可能となった。

図2 . FMO - MD計算経過



参考文献

- 1) Meehan, T. and Straub, K., Nature, 277, 410-412(1979).
- 2) Nakano, T., Kaminuma, T., Sato, T., Fukuzawa, K. Akiyama, Y., Uebayasi, M., Kitaura, K., Chem. Phys. Lett. 351, 475-480 (2002).
- 3) Komeiji, Y., Nakano, T., Fukuzawa, K., Ueno, Y., Inadomi, Y., Nemoto, T., Uebayasi, M., Fedorov, D. G., Kitaura, K., Chem. Phys. Lett., 372, 342-347 (2003).
- 4) Komeiji, Y., Haraguchi, M., Nagashima, U., Parallel Computing 27, 977-987(2001).
- 5) Nakata, Y., Takizawa, T., Ogino, M., Uno, M., J.Comput.Chem.Jpn, Vol.2, No.4, 149-154(2003).
- 6) <http://www.rcsb.org/pdb/>