

生体分子の大規模分子軌道計算

女性ホルモンの一種であるエストロゲンが分泌されると、それに対応する遺伝子(ターゲット遺伝子)が発現する。細胞核内でそのシグナル伝達を仲介し、ターゲット遺伝子発現の制御(活性化や抑制)をするのがエストロゲン受容体(ER)である。そのシグナル伝達機構は、ERがエストロゲンと結合し活性化されてER二量体となり、DNAの特定の配列(エストロゲン応答配列、ERE)を認識して結合することによりターゲット遺伝子の発現を制御すると考えられている。ERがDNAへ結合する際に働くDNA結合部位はZnを含んだジンクフィンガー (Zn Finger)モチーフ2つから形成されている。

ERに限らず多くの生体分子は金属原子を含み、その多彩な電子状態が生体分子の活性の発現に重要である。その電子状態の記述は、現在生体分子の研究に用いられている古典分子動力学法では困難であるが、分子軌道(MO)法では量子論を用いて電子波動関数を求めるため、適切な記述が可能である。MO法では計算量が系のサイズの4乗で増大するため、巨大な生体分子への適用は非常に難しかったが、産総研において開発・改良されているフラグメントMO(FMO)法¹⁾は、計算量の大幅な削減と非常に高い並列化効率により、巨大分子へのMO法の適用を可能にした。ところが金属を含む生体分子ではその多彩な電子状態のためFMO計算の収束性が著しく悪化し、FMO計算が困難となる。そこで我々は収束性の改善のために初期値の改善、収束の加速、そして収束に失敗した際の再

試行等を実装することにより、金属を含む生体分子でのFMO計算に初めて成功した²⁾。

実際のFMO計算(FMO-HF/STO-3G)に用いた分子系は、図1に示したER二量体とDNAの複合体であり、AISTスーパークラスターのF-32クラスター部³⁾の一部(dual Xeon 3.06GHz×8台)を用いて6.5時間で計算が可能である。図2に示したのはER二量体の等電子密度面での静電ポテンシャル(ESP)をDNA側から見た立体視図である。DNAの副溝の骨格部分が、ESPが大きな正の値の領域(濃い赤の部分)へ深く入り込んでいるのがわかる。DNAのリン酸骨格は負に帯電しており、この大きな静電相互作用がER二量体とDNAの結合に大きな役割を果たす。

また図2で示した静電ポテンシャルが大きな正の領域にはERの二量化に重要であるZn Fingerモチーフがあり、ER二量体がDNAと結合するとこのZn Fingerモチーフの電子状態が変化し、その結果ERの二量化が弱められることがわかった。ERの脱二量化はDNA2本鎖の開裂を促し転写開始へと繋がるため、それがエストロゲン受容体の転写制御機構において重要な役割を果たすことが期待される。

上記のようにFMO法による大規模MO計算が金属を含む生体分子へも適用可能となったことにより、これまで困難であったより高性能な生体分子の分子論的機能解析が可能となった。コンピュータ技術の発展とともに、近い将来大規模MO計算が生体機能解明のための大きな一分野になるであろう。

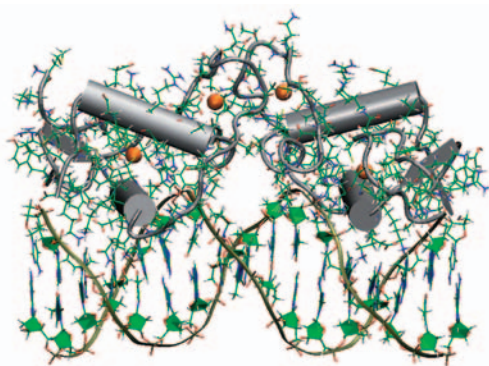


図1 ER二量体とDNAの複合体

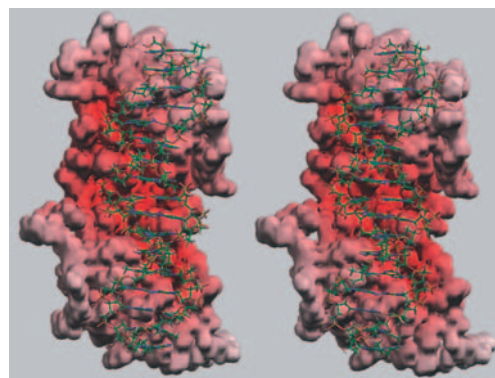


図2 ERの静電ポテンシャル(ESP)

ERの大きな正のESPの領域(濃い赤の部分)に負電荷を帯びたDNAが結合している様子(立体視図)



わたなべとしお
渡邊寿雄

toshi-watanabe@aist.go.jp
グリッド研究センター

関連情報

- 1) K. Kitaura, T. Sawai, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayashi, Chem. Phys. Lett., Vol. 312, 319 (1999) .
- 2) T. Watanabe, Y. Inadomi, S. Tanaka, U. Nagashima, Technical Proceedings of the 2004 NSTI Nanotechnology Conference and Trade Show, Vol. 1, 176-179 (2004) .
- 3) プレス発表,平成16年5月10日: http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2004/pr20040510/pr20040510.html
- 本研究は科学技術振興事業機構の行う計算科学技術活用型特定研究開発推進事業における「DNAのナノ領域ダイナミクスの第一原理的解析」プロジェクトにおける研究成果の一部である。