

## RNA-RNA の相対結合自由エネルギー計算

○桜庭俊<sup>1</sup>, 浅井潔<sup>1,2</sup>, 亀田倫史<sup>2</sup><sup>1</sup>東大新領域, <sup>2</sup>産総研・AIセンター

sakuraba@cbms.k.u-tokyo.ac.jp

RNA(リボ核酸)は生体分子の一種であり、通常、生体内では一本鎖として存在しているが、RNA 分子内あるいは分子間で Watson-Crick 対と呼ばれる水素結合を形成することで、二重鎖構造を部分的に形成し複雑な構造と特異な挙動を示すことが知られている。二重鎖構造の安定性が生体内の転写・翻訳の制御に関わることがいままでに明らかになっており、分子シミュレーションなどで RNA を対象とするためには、この二重鎖構造の安定性を精度良く再現する必要がある。RNA は分子サイズが比較的大きいこと、前述の通り水素結合などのミクロな相互作用がマクロな構造形成に寄与することから、古典分子動力学(MD)シミュレーションは RNA 解析の手段となり得る。しかしながら、MD シミュレーションが RNA 二重鎖構造の安定性を正確に反映するかについては、今まで直接的・定量的な比較はあまり行われず、比較的短時間の MD シミュレーションの間、二重鎖構造が保持されるか否かのみが主な議論の対象であった。

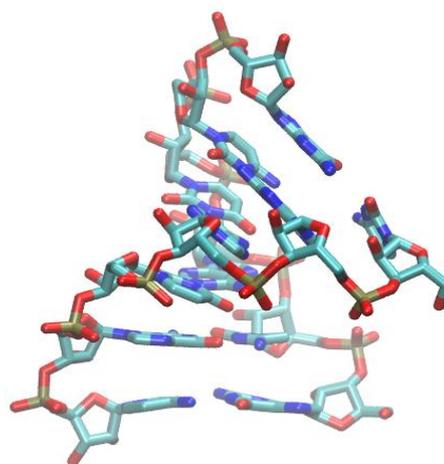
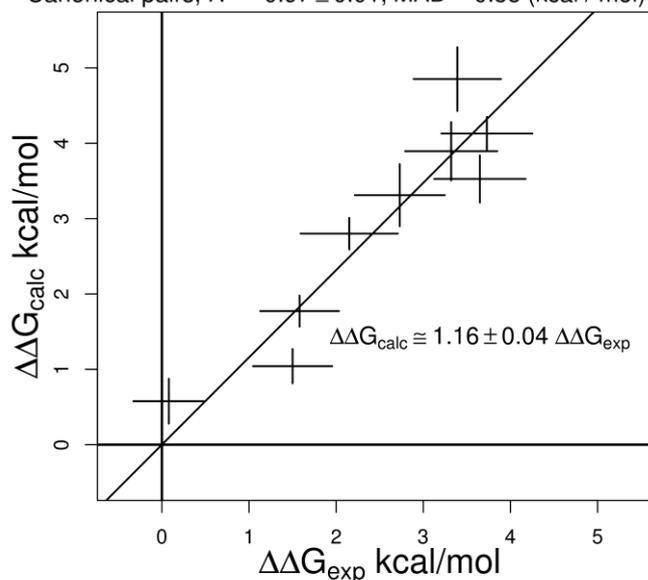


図 1: 対象 RNA 分子の構造。周囲の水や水素原子を除外して表示している。

今回、我々は RNA-RNA 間の結合自由エネルギーを対象として、網羅的な相対自由エネルギー計算を行い、実験値との比較を試みた[1]。6塩基長の RNA 二本が二本鎖構造を組んだ状態(図 1)に対し、プリン環・ピリミジン環を保存した変異を考え、1 ないし 2 塩基対を変異させた場合の相対自由エネルギー $\Delta\Delta G$ を自由エネルギー摂動法で求めた。計算には AMBER14SB 力場を用いた。実験値との比較では平均絶対誤差が 0.55 kcal / mol,  $R^2 = 0.97$  となり(図 2)、AMBER14SB 力場での MD シミュレーションが高い精度で RNA 二重鎖構造の安定性を再現していることが示された。発表ではサンプリング法など計算上の種々の工夫、力場の選択による結果の違いなどについても述べる。

Experimental vs. calculated relative free energies  
Canonical pairs,  $R^2 = 0.97 \pm 0.01$ , MAD = 0.55 (kcal / mol)



[1] Sakuraba, Asai & Kameda, J. Phys. Chem. Lett. 6, 4348 (2015).

図 2: 実験と計算双方から得られた結合自由エネルギー相対値の比較。Reprinted with permission from [1]. Copyright 2015 American Chemical Society.