

## 核酸塩基の異性化過程へのスタッキング相互作用の影響

( 広島大院理・広島大 QuLiS ) 正木 竜太・相田 美砂子

【序】核酸塩基はアミノ基、カルボニル基などの官能基を有しており、これらの基による水素結合対の形成により遺伝情報を保持、伝達している。一方、これらの官能基を有する化合物は互変異性化しやすいことが知られており、特に DNA の複製過程においては、生じた核酸塩基の異性体が複製エラーの原因となることが指摘されている。本研究では Watson-Crick 塩基対に加え、wobble 塩基対、互変異性体や 5-formyluracil (5-foU)を含むミスペア(Fig.1)について量子化学計算を行い、分子間プロトン移動の起こりやすさ、塩基対の安定性を比較・検討した。さらに、二重鎖 DNA においては別の塩基が隣接していることを考慮し、三つの塩基対を含む系について計算を行い、隣接する塩基対の種類や距離によるスタッキング相互作用の変化を計算した。また、ミスペアについての計算結果からそれらが引き起こす突然変異についての考察を行った。

### 【計算手法・モデル】

個々の塩基対について、 $C_s$ 対称性を保持したままで構造最適化および振動解析を行った。得られた $C_s$ 構造をもとに対 - 対間距離、回転角を指定して三塩基対系を構築し、一点計算を行ってエネルギーを得た。なお、計算プログラムにはGaussian03 を用い、計算レベルはMP2/6-31G(d)である。基底関数重なり誤差(BSSE)の評価にはCounterpoise法を使用した。

### 【結果と考察】

各塩基対についてのプロトン移動における相対エネルギーの変化を Fig.2 に示す。ここでは Watson-Crick 型の TA 対および CG 対、ミスペアである wobble-TG (w-TG)対、一方の塩基が異性化している enolized-TG (e-TG)対、TA 対の Thymine を 5-foU で置換した foU-A 対の 5 種類の塩基を扱った。これらの結果から、e-TG 対以外では大きなエネルギー障壁が存在し、プロトン移動後の構造は不安定であることが分かる。

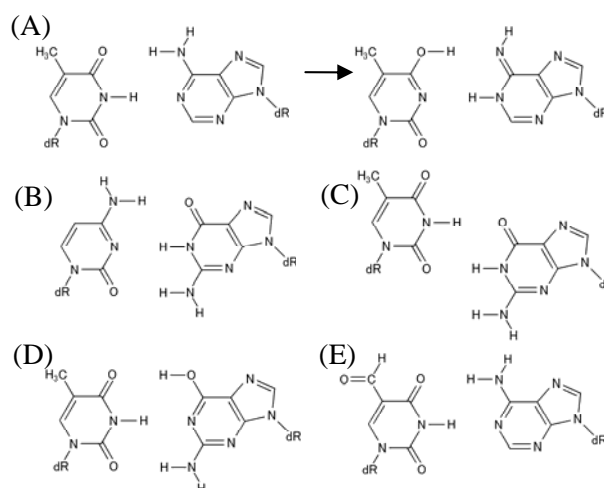
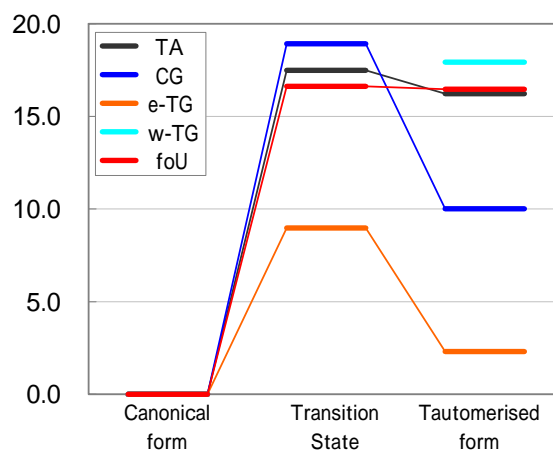


Fig.1. プロトン移動による核酸塩基対の構造変化とミスペア  
 (A) TA 対 (Thymine and Adenine)  
 (B) CG 対 (Cytosine and Guanine)  
 (C) wobble form (Thymine and Guanine)  
 (D) enolized form (Thymine and enolized-Guanine)  
 (E) foU-A 対 (5-formyluracil and Adenine)

Fig.2. プロトン移動によるエネルギーの変化 (kcal/mol)



次に、Fig.3 に示すような形で三つの塩基対を配置し、対 - 対間に働くスタッキング相互作用エネルギーを計算した。このとき、塩基対間の距離(Rise)は 3.320 Å、ねじれ角(Twist)は 36.0 度とした。なお、着目した塩基対を N、その 5'末端側を X、3'末端側を Y とし、三つの塩基対を XNY と表記する。(Fig.3 の構造は TTT に相当)

TA 対および CG 対について、隣接する塩基対の種類を変化させたときの相互作用の大きさ(正に大きいほど安定)を Table 1 に示す。隣接する塩基によってスタッキング相互作用が大きく異なることがわかる。TA 対では Y=T のとき大きな値を示し、X=C のときは小さな値を示す傾向が得られた。一方、CG 対では、X=G と Y=G で大きく、X=C と Y=C では小さい値をとるという傾向となり、TA 対の場合よりも隣接塩基対による変化が大きいことが見出された。特に、CG 対では組み合わせにより、相互作用の大きさが二倍以上も変化することが分かった。また、5-foU を含む塩基対では平均 3 kcal/mol 程度相互作用が大きくなるという結果を得ており、DNA 中では孤立の TA 対よりも安定に存在すると考えられる。

塩基対をスタッキングさせた状態での TA 対におけるプロトン移動について、相対エネルギーの変化を Fig.4 に示す。スタッキングする塩基対の種類、配向だけでなく、対象となる塩基対においてプロトン移動が起こることによっても相互作用の大きさが異なるという結果が得られた。このことから、塩基配列によって置換の起こりやすさが異なり、DNA レベルで変異の起こりやすい場所、起こりにくい場所が存在すると考えられる。

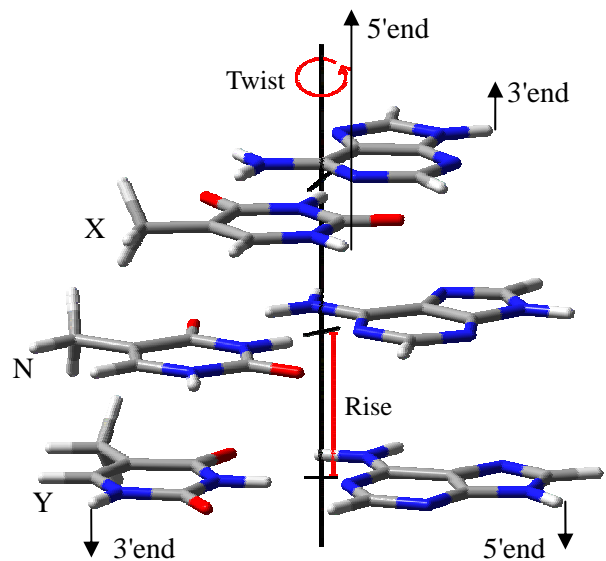


Fig.3. 三塩基対のスタッキング構造

Table 1.スタッキング相互作用の変化 (kcal/mol)

TA 対				
Y \ X	A	C	G	T
A	10.27	9.26	10.58	10.38
C	11.45	10.17	12.00	11.44
G	10.96	9.97	11.18	11.15
T	12.69	11.55	13.11	12.76
CG 対				
Y \ X	A	C	G	T
A	11.75	8.07	12.91	9.63
C	9.99	6.08	11.34	8.32
G	13.86	10.15	14.97	12.38
T	12.23	8.41	13.47	10.63

Fig.4.スタッキング相互作用を考慮したプロトン移動における相対エネルギーの変化 (kcal/mol)

