

## B型、Z型DNAにおけるスタッキング相互作用の塩基配列依存性

<sup>1</sup>広島大院理, <sup>2</sup>広島大QuLiS  
○宮本 健悟<sup>1,2</sup>, 相田 美砂子<sup>1,2</sup>

### Base-sequence dependent stacking interaction energy in B- and Z-DNA

○Kengo Miyamoto<sup>1,2</sup>, Misako Aida<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Graduate school of Science, Hiroshima University, Japan

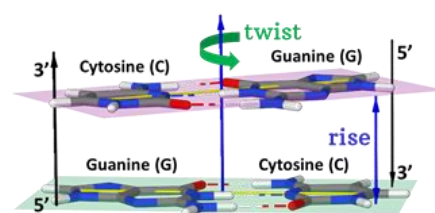
<sup>2</sup> Center for Quantum Life Sciences, Hiroshima University, Japan

**【Abstract】** The stacking interactions between nucleobases in DNA double helix depend on the geometries of DNA double helix and the base-sequences. The right-handed DNA, B-DNA is the most abundant DNA, on the other hands, left-handed DNA, Z-DNA is observed only in high-salt concentration. We investigated the base-sequence dependence of the stacking interactions in B- and Z-DNA quantitatively by constructing the 2-step DNA model for all base-sequences. The stacking interaction energies were decomposed into the intra- and inter-strand stacking energies. We found the intra- and inter-strand stacking energies also depend on the base-sequences. Although the distance between base-pairs in Z-DNA is larger than that in B-DNA, the stacking interaction energies of specific base-sequences in Z-DNA are comparable to those of B-DNA.

**【序】** DNA における核酸塩基対間のスタッキング相互作用エネルギーはその構造と塩基配列に大きく依存することが知られている。右巻きの B 型 DNA に対し、左巻きの Z 型 DNA は高い塩濃度の場合に観測され、プリン塩基とピリミジン塩基が交互に並ぶ塩基配列から構成される。また、糖—リン酸骨格はジグザグ構造をとる為、B 型 DNA とは大きく異なる塩基対間の配向をとることが知られている。これまで、B 型 DNA におけるスタッキング相互作用に関して多くの理論研究がなされてきたが、Z 型 DNA における理論研究はほとんど行われていない。私たちは B 型、Z 型 DNA をモデル化した 2-step DNA model を構築し、量子化学計算を行うことで、それぞれの構造におけるスタッキング相互作用エネルギーの塩基配列依存性を示す。

**【方法】** 全ての塩基配列に対する塩基対間のスタッキング相互作用エネルギーを量子化学計算から算出するために、B 型、Z 型 DNA をモデル化した 2-step DNA model (Fig. 1) を構築した。2-step DNA model を構築する際に用いた塩基対 (A-T 対、G-C 対) はそれぞれ鏡面对称性を保持したまま非経験的分子軌道法 (MP2(full)/6-31G\*) で構造最適化した。その後、結晶構造[1]から決定した塩基対間の配向を決定する複数の

パラメーターを用いることで 2-step DNA model を構築した。2-step DNA model の塩基配列は、各塩基の一文字表記 (A, T, G, C) を用い、“5'側塩基\3'側塩基 配列”と定義した。B 型 DNA の 2-step DNA model は全ての塩基配列に対し、塩基配列に依存しない同一の配向パラメーターを用いた。それに対して、Z 型 DNA はジグザグ構造を有している為、2 種類の 2-step DNA model (Z<sup>+</sup> type, Z<sup>-</sup> type) を定義し、それぞれ別のパラメーターを用いて構築した。モデル化された B 型 DNA と、2 種類の Z 型 DNA



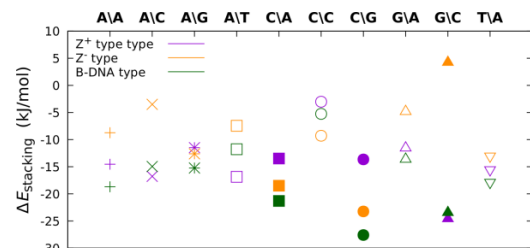
**Fig. 1.** 2-step DNA model (B-DNA: G\C sequence).

における 2-step DNA model によって再現された各塩基配列に対して、密度汎関数法 (M05-2X/6-31G\*) を用いて塩基対間のスタッキング相互作用エネルギー ( $\Delta E_{\text{stacking}}$ ) を計算した。また、その詳細を得るために主鎖内と主鎖間のスタッキング相互作用エネルギー ( $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{intra}}$ ,  $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{inter}}$ ) を算出した。構造最適化と相互作用計算は Gaussian 09 を用い、相互作用計算における基底関数重なり誤差 (BSSE) は counter-poise 法を用いて補正した。

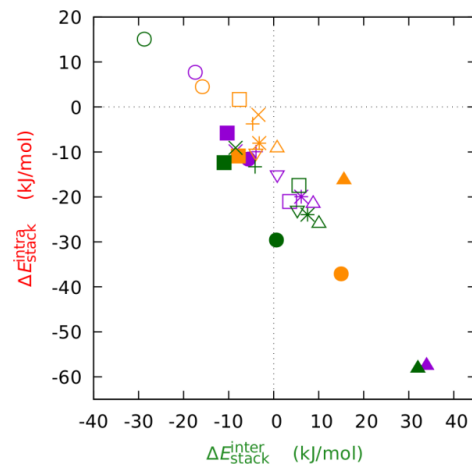
**【結果・考察】** B 型 DNA の各塩基配列のスタッキング相互作用エネルギー ( $\Delta E_{\text{stacking}}$ ) の計算結果 (Fig. 2: green) より、特に C\G 配列と G\C 配列はスタッキング相互作用により大きく安定化された。これは  $T_M$  測定実験[2]によるスタッキング相互作用の塩基配列依存性と同様の結果を示した。また、スタッキング相互作用エネルギーを主鎖内 ( $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{intra}}$ ) と主鎖間 ( $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{inter}}$ ) へ分解した結果 (Fig. 3: green)、大きく安定化した G\C 配列と C\G 配列の相互作用の内訳は大きく異なっており、G\C 配列は  $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{intra}}$  によって非常に大きく安定化されているが、 $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{inter}}$  によって C\G 配列に比べ大きく不安定化されているため、結果として両者のスタッキング相互作用エネルギーは近い値を示すことを見出した。Z 型 DNA では 2 種類の 2-step DNA model それぞれのスタッキング相互作用エネルギーを計算した (Fig. 2: violet, orange)。その結果、 $Z^+$  type では G\C 配列がスタッキング相互作用により大きく安定化されたのに対し、 $Z^-$  type では C\G 配列が大きく安定化された。また、 $Z^+$  type では purine\pyrimidine 配列 (A\C, A\T, G\C) がスタッキング相互作用により大きく安定化され、 $Z^-$  type では pyrimidine\purine 配列 (C\A, C\G) が大きく安定化された。 $Z^+$  type の G\C 配列と  $Z^-$  type の C\G 配列を比較すると、 $Z^+$  type の G\C 配列は  $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{intra}}$  に非常に大きく安定化され、 $\Delta E_{\text{stack}}^{\text{inter}}$  に大きく不安定化されるという結果を示した。このことから、両者のスタッキング相互作用エネルギーは近い値を示すが、その内訳は大きく異なることを見出した。また、この結果は B 型 DNA における G\C 配列と C\G 配列と同様の傾向であることを見出した。Z 型 DNA における塩基対間の距離を表す rise は B 型 DNA の 3.40 Å と比べ、 $Z^+$  type では 3.56 Å、 $Z^-$  type では 3.91 Å であり、B 型 DNA よりも塩基対間距離が離れた状態でスタッキングしているにもかかわらず、 $Z^+$  type と  $Z^-$  type は B 型 DNA に匹敵するスタッキング相互作用により安定化された。このことから、DNA が G-C 対と C-G 対が交互に並ぶ塩基配列を有する場合、B 型 DNA 構造と Z 型 DNA 構造のどちらの場合においてもスタッキング相互作用により大きく安定化され、それぞれの構造を保持することが可能であることが分かった。近年報告[3]された B-Z junction についても、同様のモデル化を行うことにより、原子レベルでの定量的なアプローチを試みる。

**【参考文献】**

[1] Luo Z, Dauter M, Dauter Z, *Acta Cryst.*, **D70**, 1790-1880 (2014).  
 [2] SantaLucia J., Jr, Allawi H T, Ananda Seneviratne P, *Biochemistry*, **35**, 3555-3562 (1996).  
 [3] Bothe J R, Lowenhaupt K, Al-Hashimi H M, *Biochemistry*, **51**, 6871-6879 (2014).



**Fig. 2. Stacking interaction energies.**



**Fig. 3. Intra- and inter-strand stacking energies.**