

8-oxodG のコンフォメーションについての理論化学的研究

(広島大院理¹・広島大QuLiS²) ○吉田 智喜^{1, 2}、相田 美砂子^{1, 2}

【序】 guanine(G)の酸化により生成する 8-oxo-guanine(8-oxoG)は、DNA 中において anti 型であれば cytosine(C)と通常の Watson-Crick 型の G:C 塩基対を形成する。しかし、syn 型の 8-oxoG はその構造より、adenine(A)と Hoogsteen 型の G:A 塩基対を形成することが可能である。そのため、8-oxoG の生成後、修復がなされなければ、DNA 複製に伴って G:C→T:A の変換を引き起こす (図 1)。syn 型と anti 型の変換は、核酸塩基と糖をつないでいる N-グリコシド結合の回転によって引き起こされる。しかし、8-oxoG における N-グリコシド結合の回転についての理論計算はこれまで行われていない。そこで、8-oxo-2'-deoxyguanosine(8-oxodG)モデル分子に対し、N-グリコシド結合の回転に対するポテンシャルエネルギーの変化を ab initio MO 法によって計算した。これを典型的な 4 種のデオキシヌクレオシドに対するポテンシャルエネルギー曲線と比較することによって、DNA 中における 8-oxodG の syn/anti コンフォメーション安定性について明らかにする。

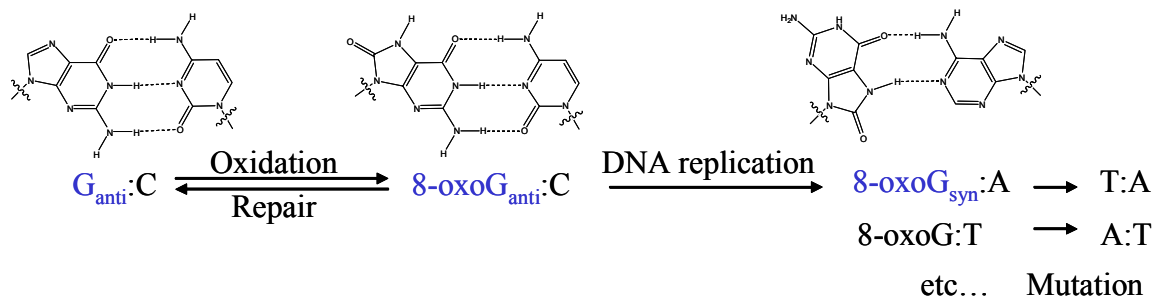


図 1 8-oxoG による G:C → T:A transversion

【方法】 デオキシリボヌクレオシドの 5'位を OMe 化したモデル分子 (5'-OMe-dA、5'-OMe-dC、5'-OMe-dG、5'-OMe-dT および 5'-OMe-8-oxodG) に対して、N-グリコシド結合の回転角 χ (図 2) を、 $-180^\circ \leq \chi \leq 180^\circ$ の範囲において、20 度刻みで一定に保ちつつ HF/6-31G*レベルでの構造最適化を行った。得られたポテンシャル上の極小点の構造については HF/6-31G*および MP2/6-31G*レベルで制限なしの構造最適化を行った。糖のコンフォメーションについては、North 型あるいは South 型 (図 3)、主鎖の二面角 ν ($O_5'-C_5'-C_4'-C_3'$) について +sc あるいは ap の組み合わせにより、それぞれのモデル分子に対して 4 通りのポテンシャルエネルギー曲線を得た。

Torsional angle	Notation
C-O _{5'} -C _{5'} -C _{4'}	β
O _{5'} -C _{5'} -C _{4'} -C _{3'}	γ
C _{5'} -C _{4'} -C _{3'} -O _{3'}	δ
O _{4'} -C _{1'} -N ₉ /N ₁ -C ₄ /C ₂	χ
C _{4'} -O _{4'} -C _{1'} -C _{2'}	ν_0
O _{4'} -C _{1'} -C _{2'} -C _{3'}	ν_1
C _{1'} -C _{2'} -C _{3'} -C _{4'}	ν_2
C _{2'} -C _{3'} -C _{4'} -C _{5'}	ν_3
C _{3'} -C _{4'} -C _{5'} -C _{6'}	ν_4

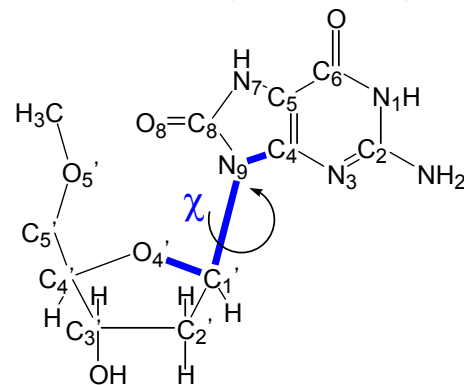


図 2 Atom numbering of 5'-OMe-8-oxodG and torsional angle notation

【結果】 通常の核酸塩基に対する4種のモデル分子 (5'-OMe-dN, N=A, T, G, C) では、糖のコンフォメーションが South 型、North 型のいずれにおいても、 $\gamma = +sc$ である場合、 $\chi = 120^\circ$ 付近を越える syns 型から anti 型への変換の障壁が極めて低いことがわかった (図4左)。さらに、anti 型が syn 型より大きく安定 (約 4kcal/mol) であった (表1)。

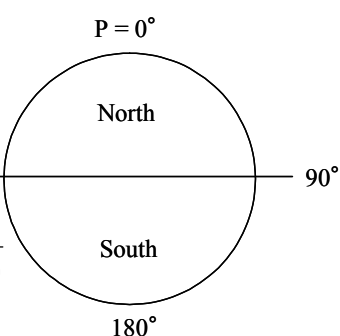
$$\tan P = \frac{(\nu_4 + \nu_1) - (\nu_3 + \nu_0)}{2\nu_2(\sin 36 + \sin 72)}$$


図3 Pseudorotation phase angle (P)

このことは通常の B 型 DNA 中でこれらの核酸塩基の多くが anti 型をとっていることと対応する。これに対し 5'-OMe-8-oxodG では、今回計算した4通りの曲線のいずれにおいても anti 型と syn 型のエネルギーに他の4種のモデル分子に対して見られたような大きな差が存在しないことがわかった。さらに、 $\chi = 120^\circ$ 付近を越える syn 型から anti 型への変換には大きな障壁が存在していた (図4右)。以上のことより、8-oxodG は dG や他の核酸塩基に比べ、syn 型をとる確率が高くなっていることがわかった。5'-OMe-dG と 5'-OMe-8-oxodG に対しては、MP2/6-31G*レベルでのポテンシャル曲線を現在計算中であるが、定性的には HF/6-31G*レベルでの結果と変わらないことがわかった。

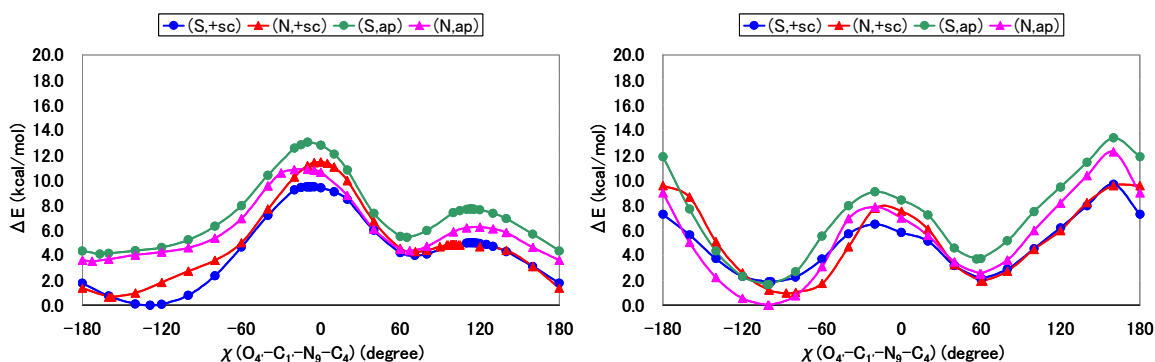


図4 Potential energy surfaces of 5'-OMe-dNs (HF/6-31G*) (kcal/mol)

	South				North			
	+sc		ap		+sc		ap	
	<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>
8-oxodG	1.86	2.12	1.66	3.69	0.97	1.92	0.00	2.51
dG	0.00	3.97	4.09	5.41	0.66	4.27	3.51	4.35
dA	0.00	3.50	3.63	4.16	0.28	-	3.14	3.03
dC	0.41	7.36	2.93	6.75	0.00	6.32	3.47	4.24
dT	0.00	6.34	3.72	6.34	0.66	5.19	4.26	4.28

表1 Relative energies (including ZPE) of nucleoside conformers (HF/6-31G*) (kcal/mol)