

# 分子夾雑環境中の DNA 二重鎖構造の安定性を DNA 配列から予測できる最近接塩基対パラメータの開発に成功

## 概要

甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) の杉本直己 所長・教授、高橋俊太郎 講師、GHOSH Saptarshi 博士研究員らの研究グループは、細胞内のような分子で混雑した環境 (分子夾雑環境) における DNA 二重鎖構造の安定性を予測する手法を開発しました。

生体内で遺伝子として用いられる核酸 (DNA: デオキシリボ核酸、RNA: リボ核酸) の標準的な構造は、二重らせん構造です。DNA はアデニン、チミン、グアニン、シトシンの四種類の塩基を持つヌクレオチドからなる鎖状高分子で、アデニンとチミン、グアニンとシトシンがそれぞれ Watson-Crick 型の塩基対を形成します。二重鎖構造の安定性は塩基対の組み合わせとその直近の塩基対の影響によって決まる最近接塩基 (Nearest-Neighbor) モデルが広く受け入れられており (図 1)、配列情報から安定性を予測することができます。しかし、細胞内のような分子夾雑環境では DNA の安定性は大きく変化することから、そのような環境下においては二重鎖構造の安定性を予測することはできませんでした。

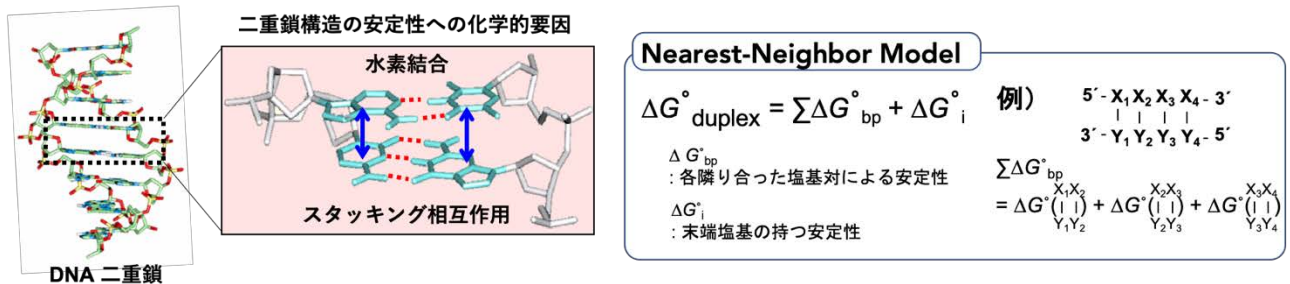


図 1 DNA 二重鎖の安定性を決定する Nearest-Neighbor モデル。

今回、杉本所長らのグループは、平均分子量 200 のポリエチレングリコール (PEG200) を 40% 含んだ水溶液中での分子夾雑環境において、DNA 二重鎖の安定性を網羅的に解析しました。その結果、配列は異なるが同じ最近接塩基対の組をもつ DNA 二重鎖の安定性が一致することを見出しました (図 2)。それにより、Nearest-Neighbor モデルが分子クラウディング環境においても成り立つことを見出しました。また、ポリエチレングリコール以外の水溶性高分子を用いた異なる分子夾雑環境においても、Nearest-Neighbor モデルが成り立つことも確認しました。さらに、今回解析した全 28 の配列データを統合し、既存の希薄溶液条件で成り立つ Nearest-Neighbor パラメータを単純な一次関数で処理することで、分子夾雑環境で成り立つ Nearest-Neighbor パラメータが得られることを見出しました (表 1)。実際に新たに提案した Nearest-Neighbor パラメータを使用し、PEG200 中の分子夾雑環境下での任意

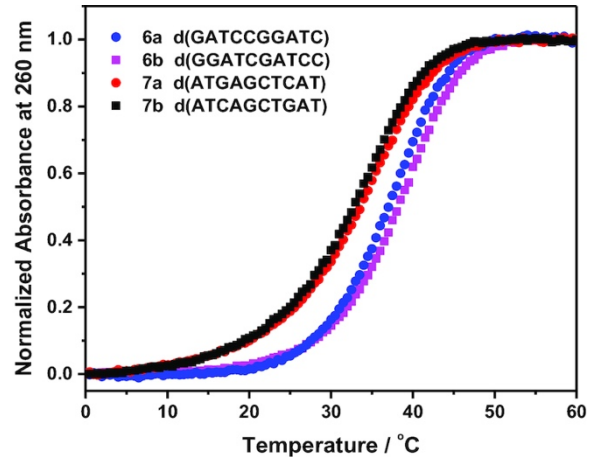
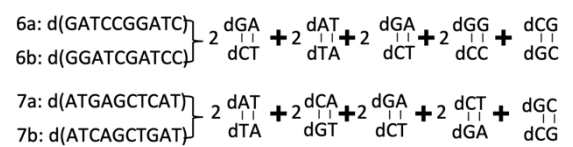


図 2 同じ最近接塩基対の組み合わせを持った自己相補的な DNA 配列 (6a と 6b、および 7a と 7b) の PEG200 による分子夾雑環境下における UV 融解曲線。

の DNA 配列の安定性が正確に予測できることも証明しました (図 3)。

表 1 本研究から得られた細胞擬似環境 (0.1 M NaCl および 40wt% PEG200 を含む溶液) で成り立つ Nearest-Neighbor パラメータ

Nearest-neighbor set	Calculated $\Delta G_{37}^{\circ}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
dAA/dTT	-0.56 ± 0.03
dAT/dTA	-0.37 ± 0.03
dTA/dAT	-0.28 ± 0.03
dCA/dGT	-0.80 ± 0.04
dGT/dCA	-0.84 ± 0.03
dCT/dGA	-0.66 ± 0.05
dGA/dCT	-0.86 ± 0.03
dCG/dGC	-1.27 ± 0.05
dGC/dCG	-1.40 ± 0.05
dGG/dCC	-1.06 ± 0.04
Initiation GC	1.33 ± 0.16
Initiation AT	1.98 ± 0.67

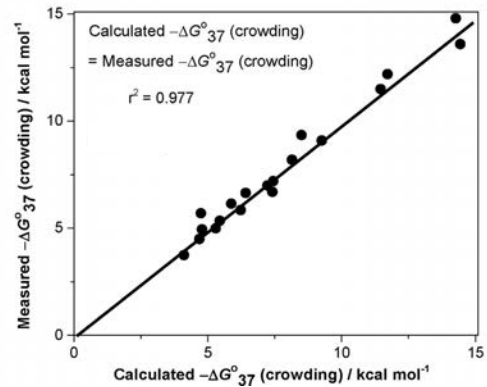


図 3 細胞擬似環境 (0.1 M NaCl および 40wt% PEG200 を含む溶液) における DNA 二重鎖の安定性 ( $-\Delta G_{37}^{\circ}$ ) の実測値と予測値の関係性。実測値と予測値がよく一致している事を示している。

本研究成果は、細胞内で DNA が二重鎖構造を形成したり解離したりする DNA 複製や転写反応のメカニズム解明や、遺伝子発現を制御する核酸医薬の開発において、非常に有用であると考えられます。

この研究成果は、2019 年 4 月 23 日号の *Nucleic Acids Research* 誌の表紙に選定され (図 4)、論文が当該号に掲載されました。

#### <論文タイトルと著者>

“Validation of the nearest-neighbor model for Watson–Crick self-complementary DNA duplexes in molecular crowding condition”

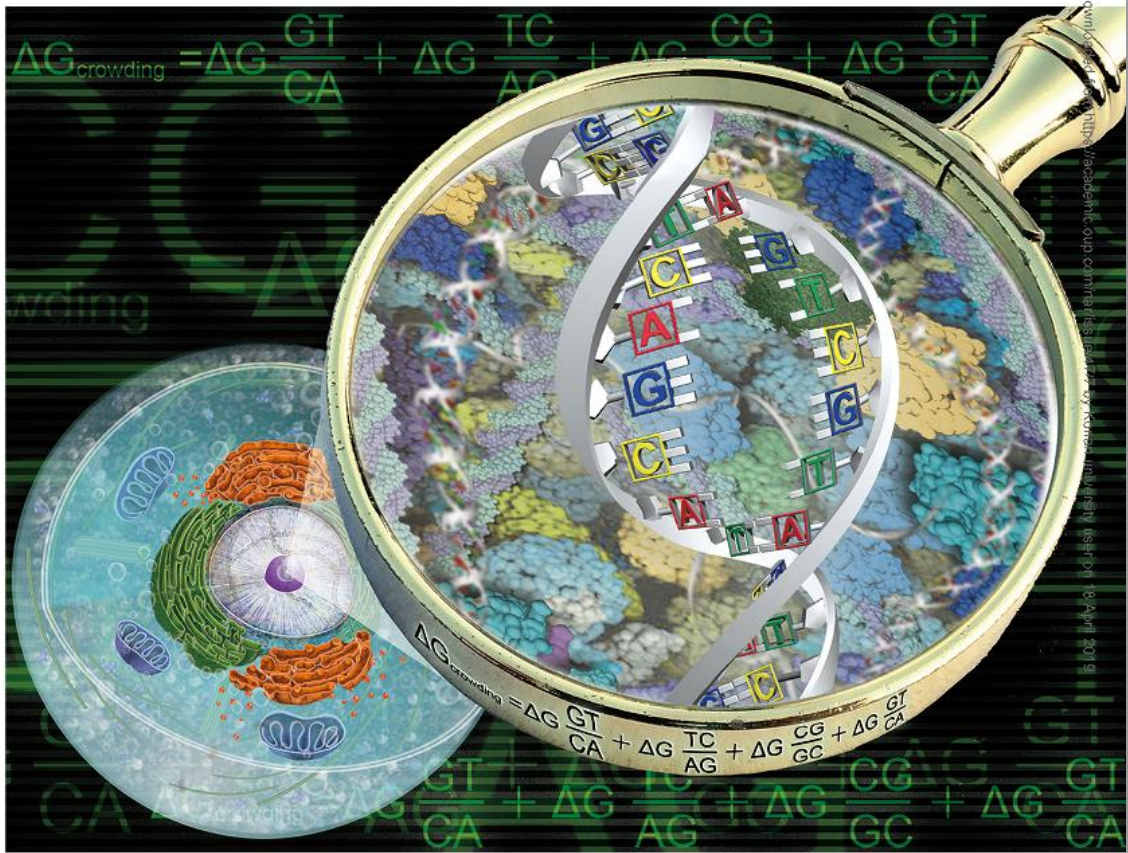
S. Ghosh, S. Takahashi, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, S. Hazra, and N. Sugimoto, *Nucleic Acids Res.*, **23**, 3284-3294 (2019). DOI: 10.1093/nar/gkz071

PRINT ISSN: 0305-1048  
ONLINE ISSN: 1362-4962

# Nucleic Acids Research

VOLUME 47 ISSUE 7 2019

<https://academic.oup.com/nar>



OXFORD  
UNIVERSITY PRESS

**Open Access**

No barriers to access – all articles freely available online



図4 掲載された表紙。本研究は細胞核内での遺伝子複製や転写の理解や、遺伝子編集などの技術への応用が期待できる。