

29F-am08

塩基欠損部位における擬似的なワトソン・クリック塩基対の形成

○阿部 由紀子¹, 中川 治¹, 山口 莉慧¹, 佐々木 茂貴^{1,2} (¹九大院薬, ²CREST, JST)

【目的】 塩基欠損部位 (AP site) は代表的な DNA 損傷の一つであり、生体内においては自然発生的に 1 日に 10000 回もの頻度で生じている。また、8-oxoG などの酸化損傷塩基の除去修復過程においても中間体として生成する事が知られている。本研究では、AP site の生物学的意義をより詳細に探索する生化学的ツールとしての応用を目指し、AP site に特異的に結合する分子の開発を行った。

【方法・結果】 AP site は DNA2 本鎖中において、塩基の欠損により局所的な疎水空間を作り出している。この疎水空間内で塩基対を形成するリガンドとして、核酸塩基とポリカチオンの結合体を合成し評価した (図 1)。その結果 AP site の相手側 (X) にリガンドと相補的な塩基を持つ DNA2 本鎖においてのみ、リガンドによる DNA2 本鎖の安定化効果が観察され、AP site において選択的に塩基対を形成している事が示された。この結果を受け、より詳細に本リガンドと AP site を有する DNA2 本鎖との結合を解析すべく、SPR による定量的評価、および ITC による熱力学的パラメータの算出を行った。これにより、本リガンドは AP site を有する DNA2 本鎖と塩基選択的に 1:1 で結合している事が明らかとなった。

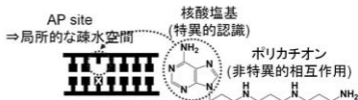


図 1 リガンドの AP site における水素結合形成

【結論】 以上の結果より、本リガンドは AP site の局所的な疎水空間において特異的に Watson-Crick 塩基対を形成している事が明らかとなり、本リガンドの AP site 認識における有効性が示された。今後は、AP site に関する生化学的ツールとしての応用を目指し、長鎖 DNA との結合評価および DNA の複製や転写への影響の検討を行う予定である。