



| | |
|--------------|---|
| Title | Studies on the Structure and Properties of the Non-canonical Base-pair C-U |
| Author(s) | 田中, 好幸 |
| Citation | 大阪大学, 1998, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.11501/3143752 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|------------|---|
| 氏名 | たなか よしゆき 田中好幸 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(理学) |
| 学位記番号 | 第 13638 号 |
| 学位授与年月日 | 平成10年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 理学研究科無機及び物理化学専攻 |
| 学位論文名 | Studies on the Structure and Properties of the Non-canonical Base-pair C-U 非正規型塩基対C-U の構造と物性に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 京極 好正 (副査) 教授 鈴木晋一郎 教授 松尾 隆祐 助教授 山崎 俊夫 |

論文内容の要旨

核酸分子(DNA、RNA)は生命活動にとって必要不可欠の化合物である。この核酸分子、特に RNA 分子が機能を発現する為には、特異的な立体構造をとることが重要である。RNA 分子の多くはまず一本鎖として発現される。各々の分子は分子内または分子間でワトソン-クリック型塩基対からなる二重らせん形成し、さらにそれらが特異的な配置をとることにより三次元構造を形造る。また、構造形成の基本単位である二重らせん中には非ワトソン-クリック型塩基対(ミスマッチ)も含まれていることが知られている。本論文で採り上げたC-Uミスマッチ塩基対(以下、単にC-U塩基対と記述)はその中の一つである。ところで、これまでのミスマッチ塩基対の研究の多くはG-UあるいはG-Aのような比較的安定なものに限られており、C-Uのように比較的不安定なもの研究はたちおくれていた。このC-U塩基対の構造と物性を明らかにすることと同時に、ミスマッチ塩基対の中でも比較的不安定な塩基対の研究方法を確立することが本研究のねらいである。

<C-U塩基対の結晶構造>RNAオリゴマー、r(UGAGCUUCGUC)は結晶中で2分子で逆平行の二重らせんを形成しており、中央にG-U、C-Uというミスマッチ塩基対を含んでいた。C-U塩基対は、ウリジンのケト基とシチジンのアミノ基の水素結合、および両塩基のN3位に対する水分子1個を介した水素結合によって安定化されている。塩基間の直接の水素結合数が1本であること、その角度が標準的な値と比べて悪いこと、これらはC-U塩基対がワトソン-クリック型塩基対と比べて不安定なこととよく対応している。

<C-U塩基対の溶液構造計算>結晶構造により、C-U塩基対が形成可能であることが示されたが、構造的に見ても不安定な塩基対が溶液中でも存在可能であるかどうかを検証するために、RNAオリゴマーrCU9、r(CGACUCAGG)・r(CCUGCGUCG)の溶液構造計算を行った。その結果、C-U塩基対は二重らせん中にスタックしていることが明らかとなった。またグリコシル結合(糖と塩基間の結合)回りのねじれ角はanti型となっており、結晶構造と同じであった。

<C-U塩基対間の水素結合の確認>rCU9のC-U塩基対のアミノ基を部位特異的に安定同位体標識したオリゴマーを用いてアミノ窒素の化学シフトの温度プロファイルをとったところ、二重らせん変性に伴いS字状の転移カーブが得られた。この様相からC-U塩基対のアミノ基が水素結合に関与していることが明らかとなった。またCDスペクトルを用いた熱変性実験の結果と比較することにより、C-U塩基対の解裂は他のワトソン-クリック型塩基対の解裂と協同的に行われることが明らかとなった。アミノ基の水素結合の相手としてウリジンのケト基、O2、O4が考えられる

が、NOE 情報との相関から結晶構造と同じO4のほうが妥当であるという結果となった。C-U塩基対のウリジンのイミノプロトンシグナルが、水分子との非常に速い交換によって確認できなかったこととあわせて考えると、C-U塩基対の溶液構造も結晶構造に近いものと考えてるのが妥当である。

論文審査の結果の要旨

田中好幸君は核酸分子中でも形成されにくいと考えられていたシトシンとウラシル間の塩基対が、条件を整えば結晶中でも、溶液中でも形成されることを示し、その構造と物性を明らかにした。このことは、今後核酸分子の高次構造を予測、決定する際に重要な情報を与えるものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。