

テーマ

細胞内のRNA二重らせんの構造安定性を予測する

適用分野

核酸医薬（アンチセンス技術、RNAi治療等）開発



研究名称

分子クラウディング環境下でのRNA二重らせん構造の安定性を予測できる最近接塩基対パラメータの開発

氏名所属

杉本直己教授・所長 高橋俊太郎准教授 先端生命工学研究所

内容

●特徴

現在、RNA二重らせん構造の熱安定性をその配列から予測できる最近接塩基対パラメータが広く用いられている。しかし、RNA構造の安定性はその周囲の分子環境によって変化するため、細胞内のRNAの挙動を理解するには細胞内分子環境（分子クラウディング環境）に応じて変化するRNA構造の安定性を正しく予測することが必要である。細胞内のような多様な分子クラウディング環境においてもRNA二重らせんの構造安定性を予測できる改良型最近接塩基対パラメータは、アンチセンス技術やRNAi治療といった遺伝子治療に用いられる核酸医薬品の開発などで有用である。

●研究内容

一例として、細胞核内の核小体と呼ばれる局所環境におけるRNA二重らせん構造の安定性を既存の手法より精度よく予測することができました(図)。既存の手法と比較するとエネルギー値で4.0 kcal mol⁻¹の予測精度が向上しました。エネルギー値から二重鎖を形成する分子数の偏り(平衡定数 K)に換算し、形成するRNA二重らせんの数として測定誤差を計算したところ、従来と比べて測定誤差が1/1000に改善しました。このことから、本研究により細胞内での二重らせん構造形成の予測精度を飛躍的に向上させることができました。

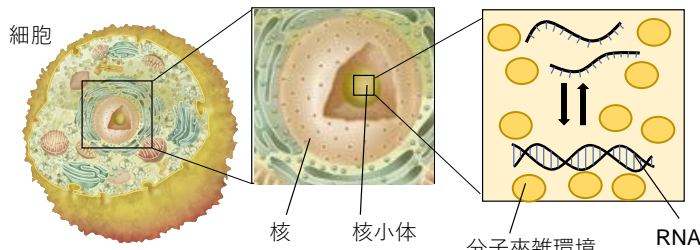


図 核小体におけるRNA二重鎖の構造安定性の実測値と予測値

核小体内のRNA二重鎖 ACUGACUGACUG / UGACUGACUGAC の安定性

実測値 = 17.9 kcal mol⁻¹ ⇔ 平衡定数 K = 1.3 × 10¹³
Nott et al., *Nat. Chem.*, 8, 569 (2016)

従来法による予測値 = 23.1 kcal mol⁻¹ ⇔ 平衡定数 K = 8.1 × 10¹⁶
Turner et al., *Biochemistry* 37, 14719 (1998).

本研究による予測値 = 19.1 kcal mol⁻¹ ⇔ 平衡定数 K = 9.6 × 10¹³

$$\text{実測値と予測値の誤差の改善度} = \frac{K_{\text{実測}} - K_{\text{予測}}(\text{本研究})}{K_{\text{実測}} - K_{\text{予測}}(\text{従来})} \approx 1/1000$$

$$K = \exp(-\Delta G^{\circ}_{25}/RT)$$

二重鎖を形成するDNA数の偏りを意味する平衡定数K、Rは気体定数(1.99 cal mol⁻¹)、Tは絶対温度

キーワード

RNA二重らせん、細胞内環境、安定性予測、医薬、遺伝子治療

連携方法

- 講演
- 研修
- 研究相談
- 学術調査
- コメントート
- 共同研究