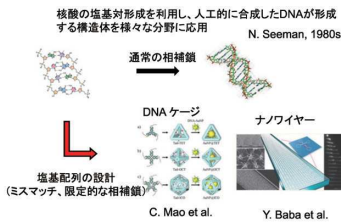


放射光を用いたポリポッドDNAの精密構造解析

真田雄介^{1,2}・坂本俊介²・塩見朋紀³・大河平紀司⁴・Efstratios Mylonas⁵・八木直人⁵・西川元也³・高倉喜信³・櫻井和朗²・高原 淳¹
 九大先導研¹・北九大工²・京大院薬³・有明高専⁴・JASRI/SPring-8⁵

Introduction

・DNA ナノテクノロジー



・核酸医薬

アンチセンスDNA, small interfering RNA(siRNA), etc...

多くが一本鎖で機能が発現するが、体内では核酸分解酵素によって分解されてしまう

→ 核酸をどうやってターゲットへ届けるかが非常に重要

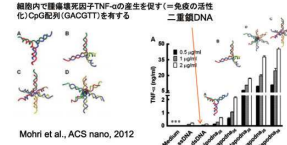
ウィルスベクター、脂質との複合化、等々

我々のアプローチ

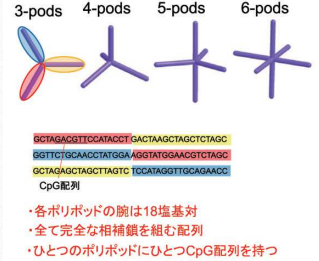
DNA *そのもの* を核酸医薬のキャリアとして使う

DNA ナノテクノロジー技術に応用

・ポリポッドDNA



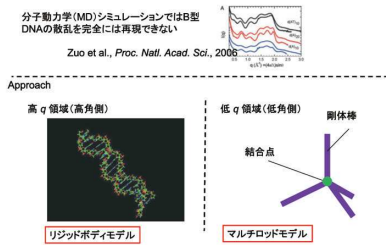
・試料



生理活性の差は構造の違いに由来するのでは？

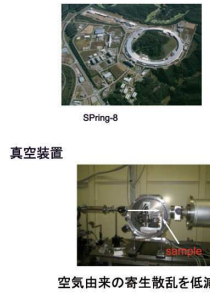
→ 小角X線散乱(SAXS)と計算化学の組み合わせで詳細な構造を明らかにする

Our Approach

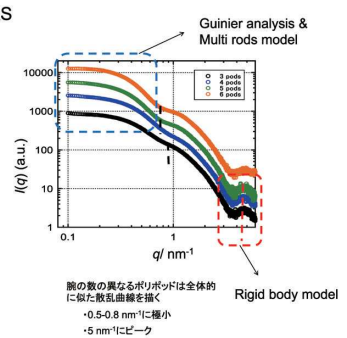


SAXS測定

All SAXS measurements were carried out at the SPring-8 BL40B2.

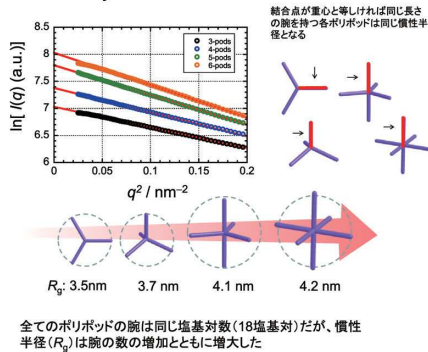


SAXS

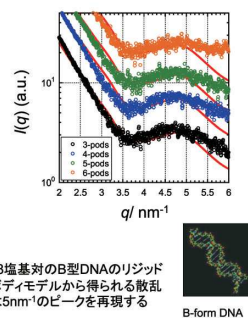


SAXS測定

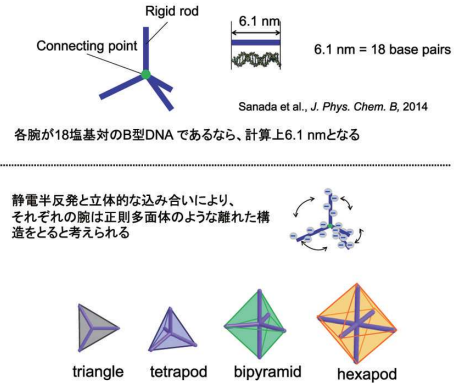
Guinier analysis



リジッドボディモデル

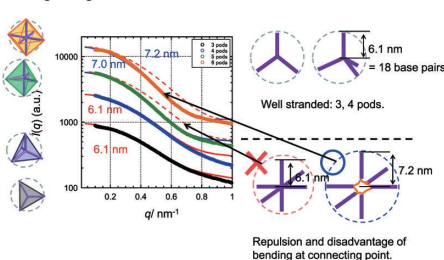


マルチロッドモデル



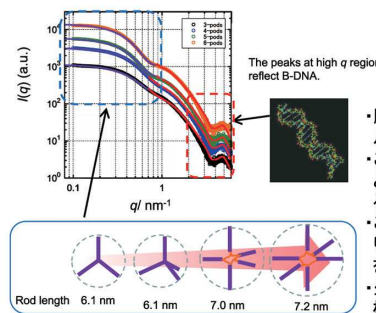
マルチロッドモデル

Fitting using multi rods models



- 生理活性と中心部の緩さの間に相関がみられる
- 腕の数の多いポリポッドはらせんを形成している部分が比較的小く、解離が起こりやすいと考えられる

まとめ



- 腕の数の増加と共に慣性半径、マルチロッドモデルのロッドの長さは増加した
- これはポリポッドの腕の数の増加と共に静電反発と立体障害により中心部の鎖がほどけたためである
- この構造の変化はSAXS測定結果に反映されており、2種類のモデルを組み合わせることで測定結果を十分に説明することができた
- 生理活性の違いは腕の数の違いによるポリポッド構造の安定性(不安定性)によるCpG配列の露出のしやすさに依存する