


いつ、どこで、どのように、核酸の高次構造は形成し機能するのかを予測する

	研究代表者	甲南大学・先端生命工学研究所・教授 杉本 直己 (すぎもと なおき) 研究者番号:60206430
	研究課題情報	課題番号: 22H04975 研究期間: 2022年度~2026年度 キーワード: 核酸構造, 細胞内環境, エネルギーデータベース, 安定性予測, 遺伝子発現

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

生命の遺伝情報は核酸 (DNAおよびRNA) から構成される。核酸の基本構造は、アデニンはチミンもしくはウラシル、グアニンはシトシンと塩基対を組むという原則に基づいて形成される二重らせんである。細胞内で複製、転写、翻訳の反応を経て遺伝情報が発現する過程では、塩基配列の相補性により情報の保持と伝達がこの二重らせんを基に行われる。一方で核酸は、三重らせん、四重らせん、分岐型構造など、非二重らせんと呼ばれる高次構造も形成する。研究代表者は、これまでに採択された科学研究費助成事業での研究課題 (課題番号: 24245033, 16H02283, 19H00928など) を遂行する中で、核酸の非二重らせんが、複製、転写、翻訳といった反応の効率や速度を変動させることを明らかにしてきた。例えば四重らせんであれば、各反応を行う酵素の障害物となるため、複製、転写、翻訳の反応を抑制する効果を示す (N. Sugimoto et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 114, 9605 (2017), *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 642 (2018), *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 25, 279 (2018), *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 16458 (2021)など)。また、他の研究課題 (課題番号: 17H06347など) では、細胞内の分子夾雑環境 (タンパク質や核酸、代謝産物などで込み合った環境) が、核酸構造の安定性、柔軟性、運動性などに多大な影響を及ぼすことも明らかにした (N. Sugimoto et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 6868 (2018), *Sci. Rep.*, 10, 2504 (2020), *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117, 14194 (2020)など)。このような研究背景から、核酸は、二重らせんを形成することで「遺伝情報の保持・伝達」を司り、さらに非二重らせんを形成して「情報発現の調節・制御」を行っていることが見出されつつある。そのため、**任意の核酸構造の細胞内での安定性を正確に予測し、生体反応 (遺伝情報の発現など) に対する影響やその分子機構を考察できるエネルギーパラメータの必要性が高まっている。**

本研究では、「遺伝情報の保持・伝達」と「情報発現の調節・制御」に関する任意の核酸構造 (二重らせんおよび非二重らせん) が、細胞内で「いつ、どこで、どのように」形成し機能するのかを予測する。そのために、細胞内の時空間的な分子環境 (時空環境) の変動を考慮して核酸構造の安定性を予測できるエネルギーパラメータとして、Spatiotemporal Environment Trackable Universal Prediction Parameters (SETUPパラメータ) を得る。最終的には、**生命現象を「可視化」から「数値化」することを念頭に、核酸構造の安定性が生体反応に与える影響を定量的に予測し、その分子機構を明らかにする (図1)。**

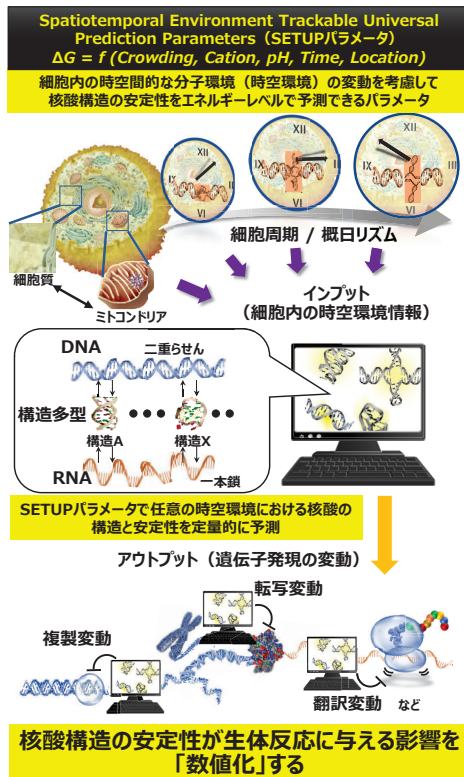


図1 本研究で得るSTEPUPパラメータを基にした核酸構造による生体反応への影響の定量解析のイメージ図

● 研究計画

本研究は5か年の研究計画で遂行する。その中で、

1. 細胞内の時空環境による核酸構造への影響を【知る】
2. 任意の時空環境での安定性を予測できるSETUPパラメータを【得る】
3. 予測した任意の核酸構造の安定性と生体反応への影響との相関を【示す】

の3つの課題を段階的に遂行し、任意の核酸構造の安定性予測に基づき、生体反応に対する影響やその分子機構の定量的な議論を可能にするデータベースを構築する (図2)。

【知る】研究

カチオンの種類と濃度、水分子の活量 (自由に動ける水分子の濃度)、誘電率、pHなどの因子による核酸構造への影響を定量的に解析する。同時に、核酸構造に影響を与える因子の時空間的な変動を、細胞内で解析する。

【得る】研究

【知る】研究から得られる定量的な解析結果を基に、細胞内の時空環境を考慮しつつ、任意の核酸構造の安定性を予測するSETUPパラメータを得る。

【示す】研究

SETUPパラメータを用いて予測した核酸構造の安定性から、生体反応への影響を予測できることを示す。さらに、核酸構造の安定化エネルギーと生体反応の効率や速度を定量的に相関させ、遺伝子発現の調節、制御機構を考察できるデータベースを構築する。

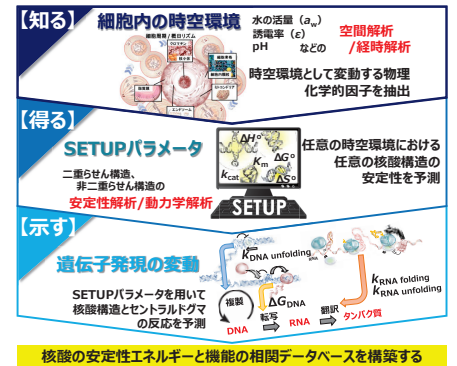


図2 本研究課題で遂行する研究計画の流れ

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究では、**任意の核酸構造の細胞内での安定性を正確に予測するエネルギーパラメータを取得し、核酸構造による生体反応への影響やその分子機構の定量的な考察がデータベースを構築する。**

本研究ではまず、細胞内で時空間的な変動を示す分子環境を解析し、核酸構造に対して影響をおよぼす時空環境中の物理化学的因子 (カチオンの種類と濃度、水分子の活量、誘電率、pHなど) を抽出する。次に、細胞内の物理化学的因子の変動を再現した実験系を構築し、各物理化学的因子による核酸構造への影響を定量的に解析する。これにより、時空環境を考慮しつつ、任意の核酸構造の安定性変動を予測するための汎用的かつ定量的なエネルギーパラメータとしてSETUPパラメータを得る。そして、SETUPパラメータを活用し、いつ、どこで核酸が高次構造を形成し、どのように「遺伝情報の保持・伝播」および「情報発現の調節・制御」に関わるのか、その分子機構について核酸構造の安定性と相関させてエネルギーレベルで議論できるようにすることを目指す。

本研究は、近年著しく研究が発展している、分光技術や化学プローブを用いて細胞内で核酸構造を「可視化」する研究と並び、細胞内の核酸構造を安定性として「数値化」する重要な研究である。「数値化」により細胞内での核酸構造を定量的に取り扱うことが可能になり、様々な科学技術への多大な貢献が見込まれる。例えば、ゲノムを改変せず化合物や分子環境の調製により核酸構造の機能を化学的に制御することで、ゲノム“非”編集によるバイオテクノロジー、核酸構造を標的とした創薬技術、遺伝子組み換えを必要としない農作物の改良技術などへの研究展開が期待される (図3)。

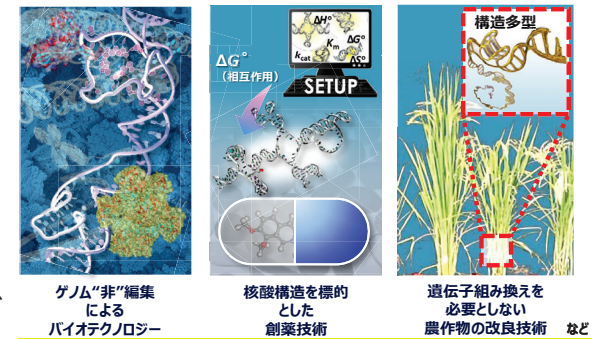


図3 本研究で得られる成果の研究展開