平尾研究室/新規核酸材料の開発に関する研究

人工塩基対の創製

~遺伝暗号の拡張・新規核酸材料の開発を目指して~

地球上のすべての生物の遺伝暗号は、A,G,C,Tの4種類の文字(塩基)を用いてDNA上に記述されている。この4種類の文字は、AとT、GとCがそれぞれ相補的に組み合わさることにより塩基対を形成してDNAは二本鎖構造をとる。そして、この塩基対の法則にしたがって、DNAの情報はmRNAに転写され、mRNA上の塩基の配列は翻訳によりタンパク質中のアミノ酸配列に解読される。mRNA上の3つの塩基の並び(コドン)がそれぞれのアミノ酸の暗号に変換され、20種類のアミノ酸から成るタンパク質が合成される。

もし、新たな人工塩基対(第5と第6の塩基)を天然のDNAに導入することができれば、従来の4種類の塩基によるコドンの組み合わせ(4×4×4=64通り)は、6種類の塩基により216通り(6×6×6=216)にまで増える。この拡張されたコドンに21種類以上のアミノ酸を割り当てることができ、新規機能性タンパク質の創製への道を開く。また、人工塩基を導入したDNAやRNAは、新機能核酸としての機能を持たせることも出来る。最近、我々は、転写と翻訳で機能する新規人工塩基対(x-yとs-y)の開発に成功した。

図1>>

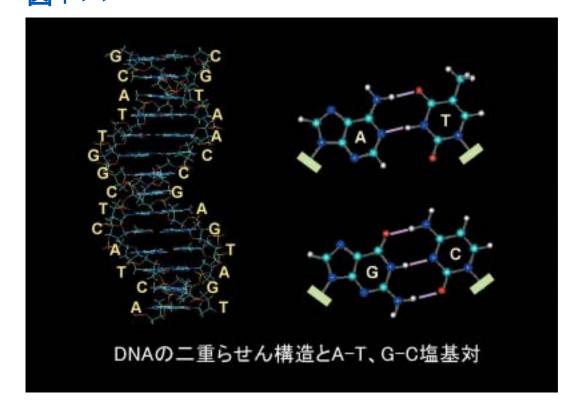


図2>>

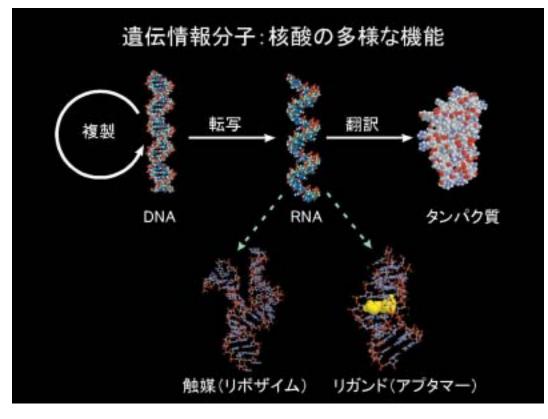


図4>>

ある。

リボソーム中でのs-y塩基対(白色)の相互 作用をイメージしたもので、ピンクのチュー

ブはmRNA、グリーンのチューブはtRNAで

図3>>

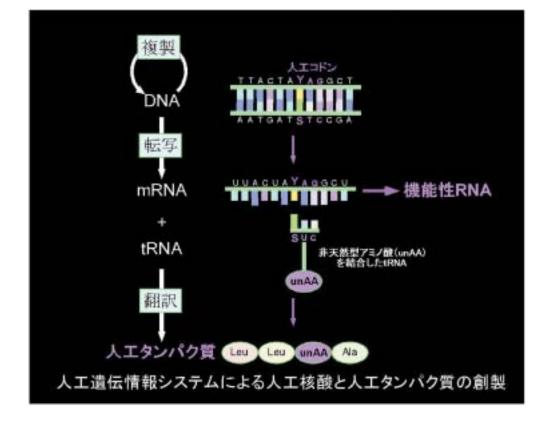
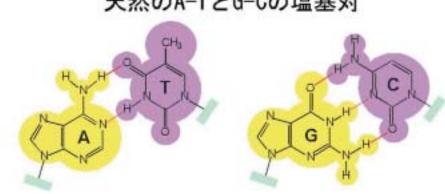
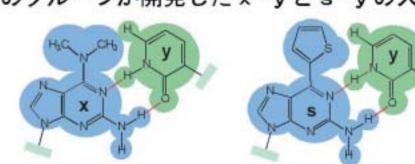


図5>>

Natural A-T and G-C base pairs 天然のA-TとG-Cの塩基対



Unnatural x-y and s-y base pairs 我々のグループが開発した x - y と s - y の人工塩基対



Non-cognate x-T and s-T base pairs 人工塩基は、天然型の塩基と形が異なるので、天 然型の塩基と塩基対をつくることができない。

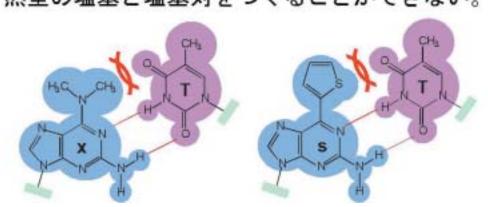
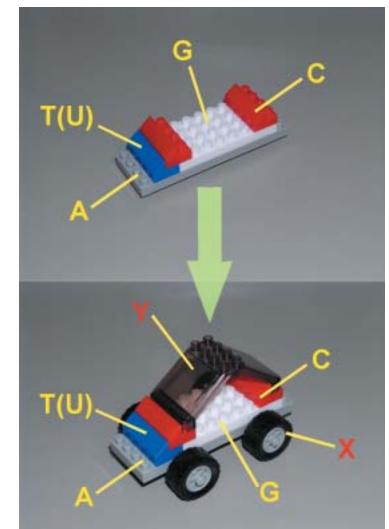
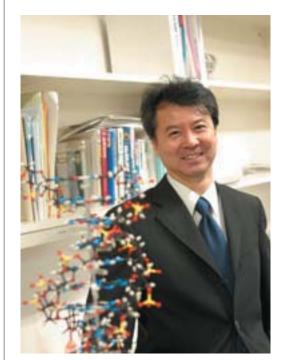


図6>>



人工塩基 (X,Y) を加えることにより新しい機能をもつ核酸を作り出す。

研究者



特任教授 平尾一郎

1984年4月 東京大学工学部助手 1992年4月 東京薬科大学薬学部助教授 1995年3月 Indiana University, Associate Scientist 1997年2月 科技団ERATO横山プロジェクト グループリーダー 2001年10月 理化学研究所ゲノム科学総合 研究センターチームリーダー 2002年4月 東京大学先端科学技術 研究センター特任教授

RNA中への機能性コンポーネントの部位特異的導入法

人工塩基対を介して s や v を含む鋳型DNA から転写によりRNA中に機能性の置換基を導入 したyを選択的に導入することができる。また、 z-s塩基対を用いるとRNA中に蛍光性の人工塩

基sを導入することができる。これらの反応は、 人工塩基を含むPCR用のプライマーと機能性基 質(yTPなど)を供給することにより、通常の PCRとT7転写のキットで利用できる。

図7>>

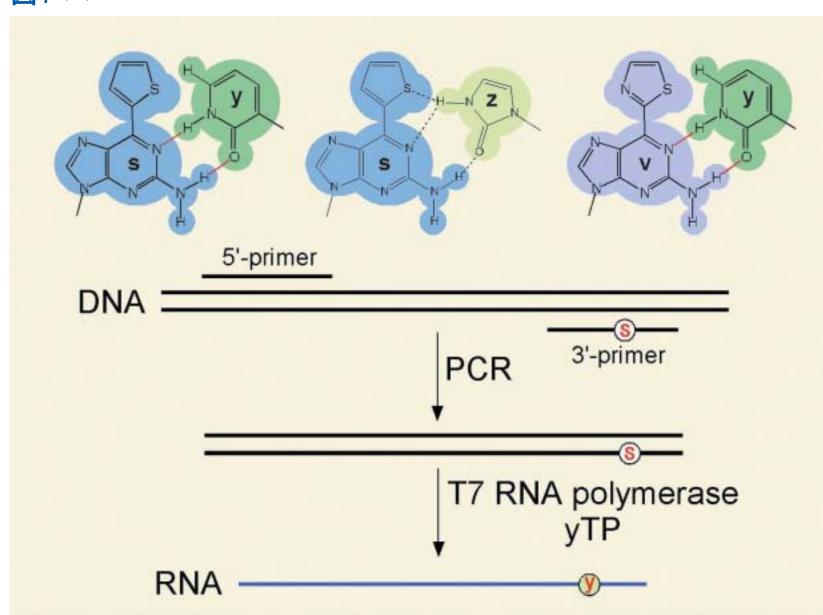
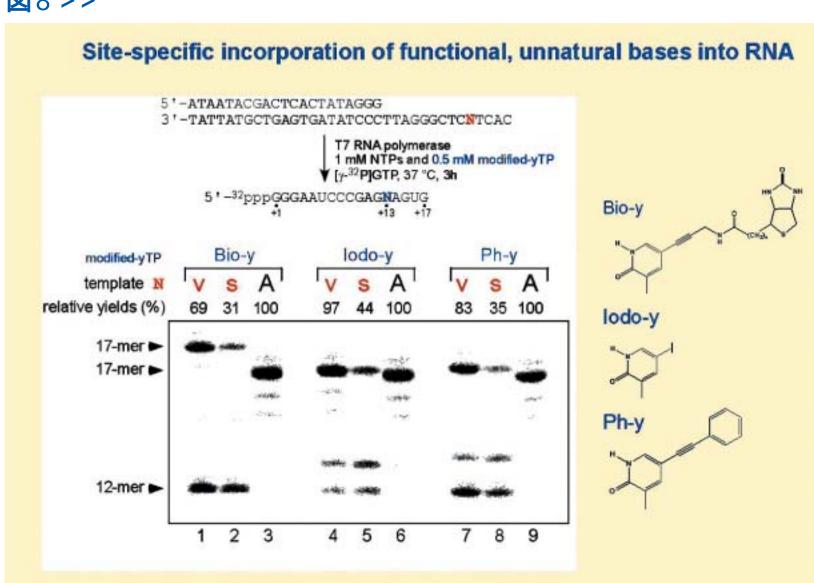


図8>>



RNAアプタマーにビオチン化 yを導入した例

図9>>

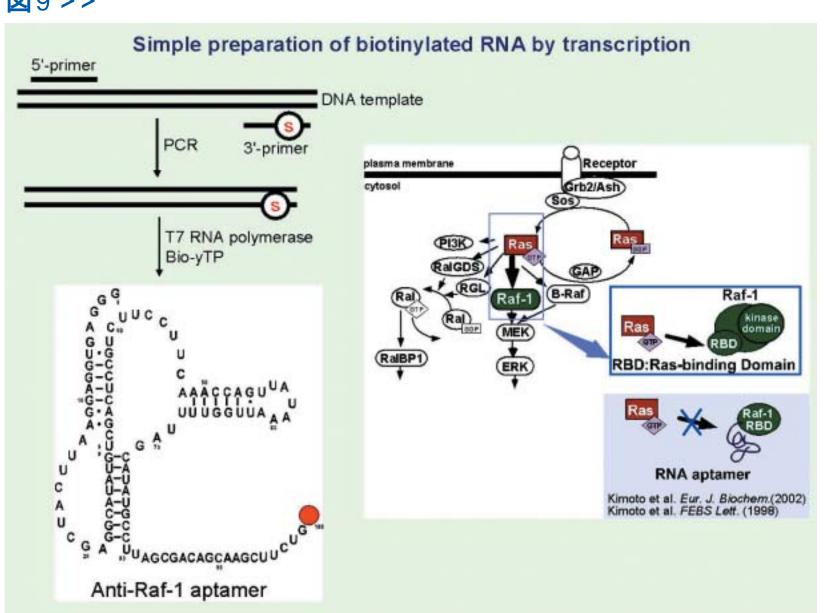


図10>>

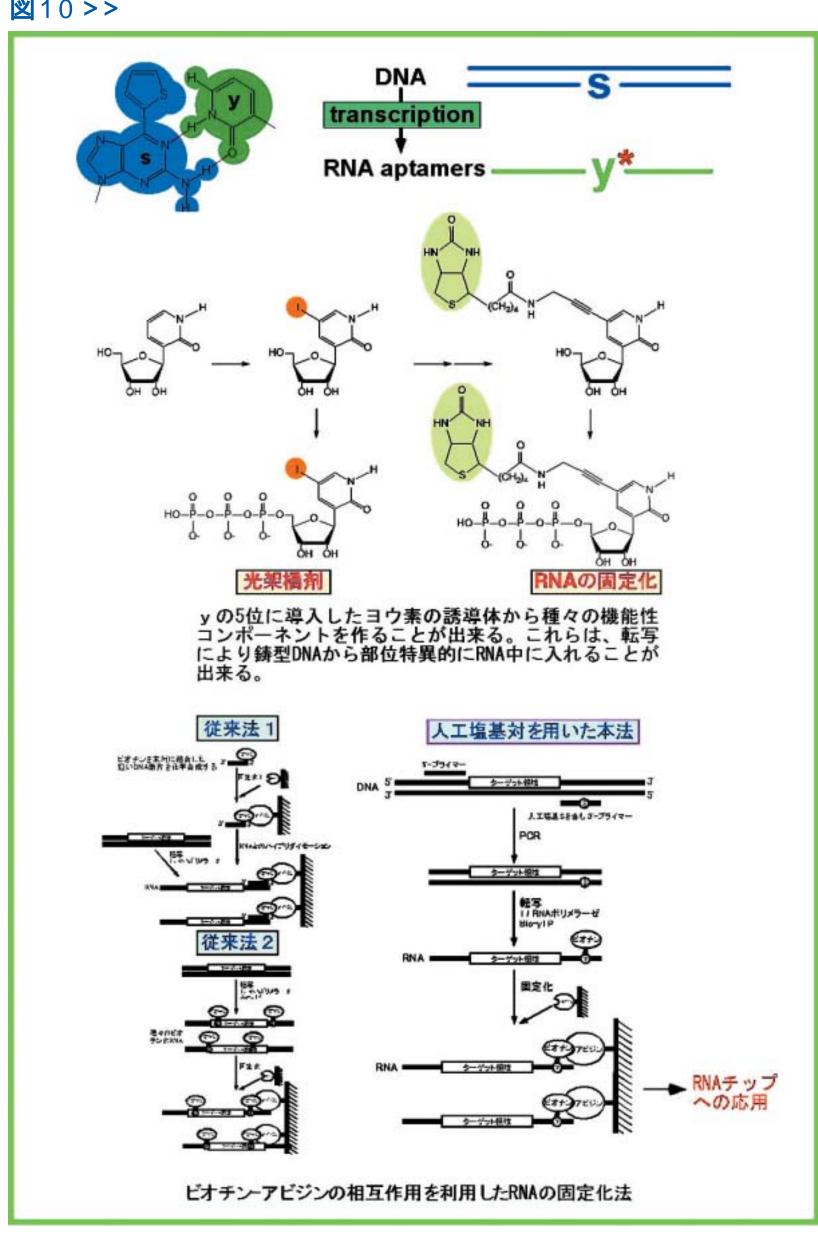
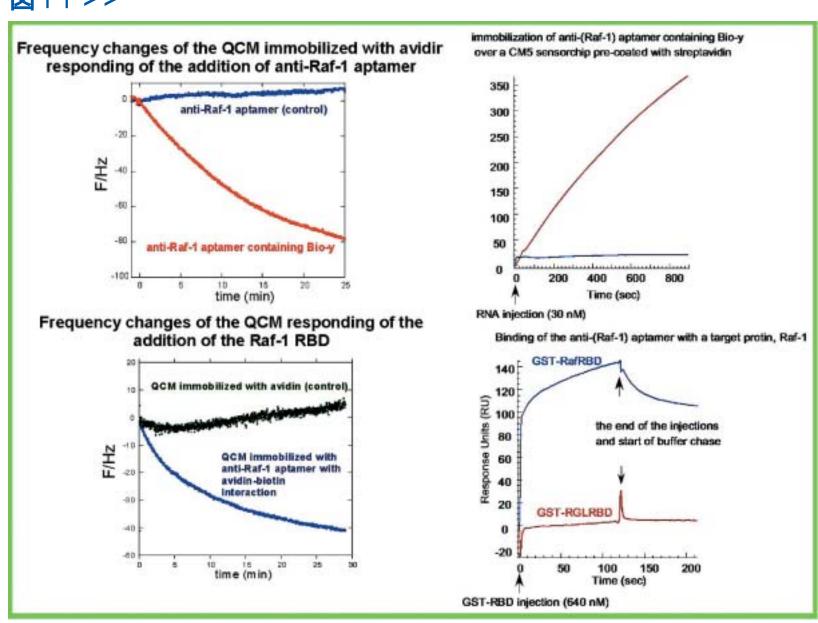


図11>>



ビオチンを導入したanti-(Raf-1)アプタマーは、水晶発振子(左側)やビアコア(右側)のセン サーチップに効率よく結合し、Raf-1タンパク質と特異的に結合する。