

馬 悦

東京農工大学大学院グローバルイノベーション研究院
特任助教

生細胞内における核酸高次構造の可視化と生物機能との関連

§1. 研究成果の概要

核酸配列は、通常の Watson-Crick 塩基対とは異なる塩基対の形成により、多様な高次構造が形成される。中でも、代表的な構造の一つとして、グアニン残基が豊富な核酸配列で形成される、グアニン四重鎖 (G-quadruplex、以下 G4) 構造が注目されている。G4 構造はその形成により、DNA の複製調節やがん遺伝子の発現抑制、がん細胞のアポトーシス誘導など、様々な生物機能に関与することが知られている。また G4 は、配列から高次構造に折りたたまれた時の構造の違いにより、大きく三種類のトポロジーに分類されることが試験管内でのみ知られている。G4 に由来する生物機能は、これらのトポロジーの違いにより影響を受けると考えられている。そこで本研究では、これら三種類のトポロジーをそれぞれ制御する低分子化合物 (G4 リガンド; OTD) を化学合成し、これらを活用することで、生細胞内において G4 の各トポロジーを可視化することを計画した。さらに、G4 由来の生物機能に対してトポロジーの違いがどのように影響するのか検証することを目的とした。

2019 年度は、G4 のトポロジー制御能を維持したまま、蛍光基と反応させるための官能基 (アジド基) を導入した G4 リガンドの合成を検討した。OTD の骨格に対して、側鎖の位置や官能基の種類を変えることで2種類の新規化合物を合成した。今後は、これらのトポロジー制御能を評価するとともに、得られた結果を他誘導体の設計へフィードバックし、よりトポロジー制御能の高い G4 リガンドを開発し、生細胞内 G4 のトポロジー検出を計画している。

