

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		D型核酸を鋳型にL型核酸を創製する酵素フリー転写反応の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of nonenzymatic D- to L-nucleic acids translation reactions			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)タニグチ	名)トオル	研究期間 B	2013 ~ 2014 年
	漢字 CB	谷口	透	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Taniguchi	Tohru	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北海道大学大学院先端生命科学研究院・助教			
概要 EA (600字~800字程度にまとめて下さい。)					
<p>核酸を鋳型とする DNA・RNA の合成は全ての生物における基本的な反応である。現在、活性化された非天然型核酸を用いて非酵素的にこの反応を行い、核酸の配列情報が転写された XNA(xeno-nucleic acid: キセノ核酸)を合成する方法論が開発されつつある。この萌芽的な研究領域は合成遺伝学(synthetic genetics)と呼ばれ、このようにして得られた XNA は創薬化学や生化学研究への応用に資するのみならず、生命の理解の深化に結びつくこと期待されている。そこで本研究では、D 体の天然型核酸を鋳型として、L 体の鏡像型核酸へと転写する新規反応の開発を試みることにした。鏡像型である L 体を有する XNA の創製は本研究が初めてであり、生体内で分解されにくい核酸医薬の開発や、さらには鏡像の生命の創製にも資する研究にもなり得ると考えている。</p> <p>本研究に必要な、リン酸基がイミダゾールで活性化された L 体ヌクレオシドは L-アラビノースを原料に調製することとした。このヌクレオシドモノマーは、Szostak らの非酵素的転写反応のモノマー(D 体鋳型から D 体娘鎖への転写; J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 14560.)のデザインに従い、2' 位にアミノ基を導入し、2' → 5' の結合様式で伸長するように設計した。</p> <p>各種構造を有するモノマーの合成において、アジド基の導入反応(SN2 型反応)の際にアジド基の立体配置に関する二種のジアステレオマーが生成したものの、その立体配置を NMR で決定することは困難だった。そこで本研究では、五員環糖に初めて赤外円二色性(VCD)を適用し、簡便にその立体配置を決定する方法論を開発した。また、本方法論の一般性を他の各種五員環糖、さらにはヌクレオチドにおいても確認した。本結果は、各種学会にて発表し、今年度中の論文化を目指している。</p> <p>一方で、このように合成した活性化 L 体ヌクレオチドを用いた転写反応は現在検討中である。</p>					
キーワード FA	核酸	キラリティー	赤外円二色性		

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

The nucleic acid-templated polymerizations of DNA and RNA are essential components of all known living organisms. Several methodologies to conduct non-enzymatic template-directed polymerizations using activated unnatural nucleotide monomers have been developed. The XNAs (xeno-nucleic acids) obtained as such are not only useful for nucleic acid medicines and biochemical tools but also contribute to detailed understanding of the origin of life. In this study, we aimed at conducting this reaction using activated unnatural L-nucleotides.

The synthesis of L-nucleotides was carried out using L-arabinose as a starting compound. Following the studies by Szostak, we designed the L-nucleotides to have an azide group at 2' position to enable the 2' → 5' linking polymerizations. However, introduction of azide group using an SN2 reaction produced two diastereomers that differ in the stereochemistry of 2' position. Their stereochemistries were difficult to determine by NMR techniques, as often is the case for five-membered ring compounds. Thus, for the first time, we applied vibrational circular dichroism (VCD) spectroscopy to furanosides, and demonstrated that their stereochemistries can be easily determined by VCD. This VCD approach was further applied to other furanosides and nucleosides to see its broad applicability. Thus, we have shown that VCD technique should facilitate the creation of artificial nucleotides.

Meanwhile, the polymerization reactions using the obtained activated L-nucleotides are under investigation.