



## RNA を認識する非環状型人工核酸の X 線結晶構造解析

佐藤匡史<sup>1</sup>, 神谷由紀子<sup>2</sup>, 浅沼浩之<sup>2</sup>, 加藤晃一<sup>1,3,4</sup>

1 名古屋市立大学・大学院薬学研究科, 2 名古屋大学・大学院工学研究科,

3 生命創成探究センター(ExCELLS)・自然科学研究機構, 4 分子科学研究所・自然科学研究機構

キーワード：核酸、RNA、人工核酸、核酸医薬

### 1. 背景と研究目的

細胞機能を担う遺伝子発現の担い手は DNA であるが、遺伝子をコードする領域はわずか 2%にも満たないと言われている。一方、非コード領域が何の機能を持たないわけではなく、その転写産物はノンコーディング RNA として様々な生命現象や疾患にかかわっている。このことから、現在 RNA を標的とした生命科学研究や創薬が注目されている。RNA を標的としたアンチセンス核酸等の核酸医薬の開発においては、標的 RNA に対して相補性を持たせればよいという点で容易に開発可能なものと考えられるが、酵素耐性能の向上や標的 RNA 認識能向上などの課題を克服する必要がある。このことから、核酸医薬の開発においては化学修飾核酸の活用が必須である。我々は RNA に対して配列特異的に結合する非環状型人工核酸 Serinol nucleic acid (SNA)と acyclic L-threoninol nucleic acid (L-aTNA)の開発に成功している。RNA に対する認識能の向上など、これらの人工核酸の性能を向上させるためには、人工塩基の導入などの工夫が必要である。最適な分子デザインを行うためには、非環状型人工核酸の立体構造情報が有用である。そこで今回本研究では、SNA による RNA の認識様式を明らかにするため、この非環状型人工核酸と RNA のヘテロ二重鎖の X 線結晶構造決定を行うことを目指した。

### 2. 実験内容

SNA/RNA のヘテロ二重鎖の結晶化条件のスクリーニングは、ランダム希薄マトリックス法によって行った。結晶化は、シッティングドロップ蒸気拡散法により作成した。その結果、PEG400 を沈殿化剤とする結晶化条件において良質の結晶を得ることができた。得られた結晶の X 線回折強度データは、BL2S1 ビームライン ( $\lambda = 1.1200 \text{ \AA}$ ) を用いて収集した。

### 3. 結果および考察

X 線回折実験の結果、 $2.35 \text{ \AA}$  の高分解能の回折強度データを 96.7%の完全性、4.2%の  $R_{\text{merge}}$  の精度で収集することができた。結晶は単斜晶系で空間群  $C2$  に属し、格子定数は  $a=60.5$ ,  $b=33.0$ ,  $c=48.6 \text{ \AA}$ ,  $\beta=117.0^\circ$ であった。今後は、RNA 鎖のウリジン塩基に付加した Br 原子の吸収端に由来する  $0.92 \text{ \AA}$  付近の波長を用いた多波長および短波長異常分散法により初期位相の決定を行い、その電子密度を元にした立体構造解析を行う予定である。

### 4. 参考文献

該当なし。