

ゲノムスケールのDNA設計・合成による細胞制御技術の創出  
2019年度採択研究者

2020年度 年次報告書
-----------------

水内 良

東京大学 大学院総合文化研究科  
特任助教

原始生命の進化に学ぶゲノム拡張基盤の構築

## § 1. 研究成果の概要

本研究では、原始生命の進化に着想を得て、人工細胞内で異なる遺伝子の断片を集積し、効率良く複製・機能する長鎖ゲノムを自発的に進化させる技術を開発する。これにより、任意の遺伝子をコードした長鎖ゲノムの取得やそれら遺伝子の進化的改良が可能になると期待される。また同時に、進化によって自発的に複雑化する人工細胞も世界に先駆けて実現できる。

この目的を達成するためには、複数の短鎖ゲノムに対してそれらが融合した長鎖ゲノムが進化で選択される条件を理解することが必要である。昨年度は、長鎖ゲノムの選択条件を実験により検討する際の足掛かりとして、選択実験を模擬した理論モデルを構築し、シミュレーションによって長鎖ゲノムが選択可能な条件を絞り込むことができた。本年度は主に、実際にこの実験検証に向けた人工長鎖 RNA ゲノムの改良を行った。具体的には、人工長鎖 RNA を人工細胞内で十分に駆動させるために、その起動技術である再構成型無細胞翻訳系の組成最適化、および進化工学技術による RNA の複製能力の改善を行った。現在、これらの実験系を用いて本当に進化によって長鎖ゲノムが選択可能であるかを検証している。また同時に、進化によって長鎖ゲノムが自発的に出現し、人工細胞が複雑化していくのかどうかも検証している段階である。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Primitive compartmentalization for the sustainable replication of genetic molecules”, *Life*, vol. 11, No. 3, 191, 2021
- 2) “Translation-coupled RNA replication and parasitic replicators in membrane-free compartments”, *Chemical Communications*, vol. 56, pp. 13453-13456, 2020
- 3) “PURE mRNA display and cDNA display provide rapid detection of core epitope motif via high-throughput sequencing”, *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 118, No. 4, pp. 1736-1749, 2021
- 4) “Emergence and diversification of a host-parasite RNA ecosystem through Darwinian evolution”, *eLife*, vol. 9, e56038m, 2020
- 5) “In vitro evolution of phi29 DNA polymerases through compartmentalized gene expression and rolling-circle replication”, *Protein Engineering Design and Selection*, vol. 32, No. 11, pp. 481-487, 2020