

## 非対称ナフチリジンダイマーの合成及び核酸との結合評価

(阪大産研) ○中町 彩乃・柴田 知範・中谷 和彦

Synthesis of asymmetric naphthyridine dimers and their binding properties to nucleic acids  
(ISIR, Osaka University) ○Ayano Nakamachi, Tomonori Shibata, Kazuhiko Nakatani

Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA 31) is autosomal dominant spinocerebellar degeneration caused by insertion of TGGAA pentanucleotide repeats expanding aberrantly into human genome. UGGAA repeats RNA transcribed from the inserted TGGAA repeats form RNA foci with capture of RNA-binding proteins and show toxicity. We reported naphthyridine carbamate dimer (NCD) which is a molecule binding to UGGAA repeats RNA suppresses formation of RNA foci and alleviates the degeneration of SCA 31 *Drosophila* model's compound eye. NCD is a molecule designed to bind to G-G mismatched base pairs in double stranded DNAs and shows high affinity for DNAs containing G-rich sequences. To further improve the binding affinity and specificity of NCD to RNAs, we focused the optimisation of the linker structures tethering two naphthyridine rings. We report synthesis of NCD derivatives which have different linker structures, and their binding properties to nucleic acids.

**Keywords :** Naphthyridine; UGGAA repeats; nucleic acid recognition

脊髄小脳変性症 31 型 (SCA31) は、ヒトゲノムへの異常伸長した TGGAA ペンタヌクレオチドリピートの挿入により引き起こされる常染色体顕性脊髄小脳変性症である。挿入された TGGAA リピートから転写される UGGAA リピートに RNA は、RNA 結合タンパク質を捕捉することで RNA 凝集体を形成、毒性を示す (RNA 毒性)。我々は、UGGAA リピート RNA に結合する分子ナフチリジンカーバメイトダイマー (NCD) が、RNA 凝集体の形成を阻害し、SCA31 モデルショウジョウバエにおいて、複眼の変性を緩和することを報告した。NCD は二本鎖 DNA 中の G-G ミスマッチ塩基対に結合するように設計された分子であることから、グアニン豊富な配列を含む DNA に対して高い親和性を示す。今回我々は NCD の RNA への結合親和性及び特異性の改善を目的として、二つのナフチリジン環をつなぐリンカー構造の最適化を試みた。本発表では、異なるリンカー構造を持つ NCD 誘導体の合成及びそれらの核酸への結合能について報告する。

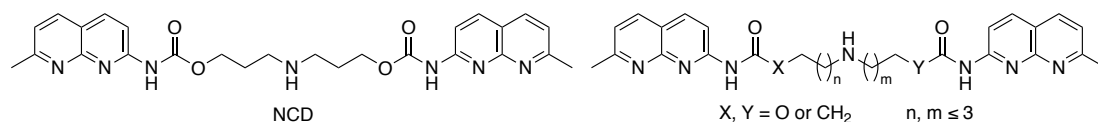


図 1. NCD(左)及び異なるリンカー構造を持つ NCD 誘導体(右)の化学構造