

液-液相分離現象を制御する小分子の発見に向けたスクリーニングシステムの構築

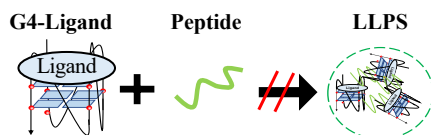
(甲南大 FIRST) ○高宮渚¹・鶴田充生¹・橋本佳樹¹・川内敬子¹・三好大輔¹

Development of screening system for the discovery of small molecules that regulate liquid-liquid phase separation (¹*Faculty of Frontiers of Innovative Research in Science and Technology (FIRST), Konan University, Kobe, Japan*) ○Nagisa Takamiya¹, Mitsuki Tsuruta¹, Yoshiki Hashimoto¹, Keiko Kawauchi¹, Daisuke Miyoshi¹

Liquid-liquid phase separation (LLPS) of proteins and nucleic acids is involved in various biological processes such as gene expression. Moreover, aberrant LLPS induces protein aggregation to form amyloid fibrils, leading to neurodegenerative diseases. Therefore, it is required to develop small molecules that are able to regulate LLPS. Noteworthy, mRNA sequences inducing the neurodegenerative diseases involve repetitive guanine-rich sequences, such as r(GGC)_n and r(GGGGCC)_n. These guanine-rich RNAs form G-quadruplex (G4). Since ligands having an affinity with various G4s have been reported, we assumed that G4 ligands might regulate LLPS of G-rich nucleic acids. In this study, we tried to identify ligands for r(GGC)₄ and r(GGGGCC)₄. Furthermore, we screened G4 ligands which promote or suppress LLPS by use of a model LLPS system of RNAG4 and G4-binding Arg-rich peptide, derived from FMR1 protein.

Keywords: Liquid-liquid phase separation; G-quadruplex; Peptide; Small molecule; Screening

液-液相分離現象 (LLPS)は遺伝子発現制御などの様々な生物学的プロセスに関与している。さらに、LLPS の破綻はタンパク質の凝集を誘発しフィブリルを形成する。このフィブリルは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)などの神経変性疾患の原因となる。これらのことから近年、LLPS を調節できる小分子の開発が注目されている¹。神経変性疾患にはグアニンに富んだ配列が関与しており、このようなグアニンに富んだ配列はグアニン四重らせん構造 (G4) を形成する。これまでに様々な G4 に対して親和性を有するリガンドが報告されている。そこで、我々は LLPS を調節する小分子を開発するために、G4 に対して親和性を有する化合物に着目した。本研究では、まず標的 RNAG4 [r(GGC)₄ 及び r(GGGGCC)₄]に結合する化合物を同定した。さらに、これらの RNAG4 含む LLPS モデルシステムを用い、同定した化合物の LLPS に対する効果を検討した。その結果、LLPS を促進・抑制することができる化合物群を見出すことができた。



1) Small molecules as potent biphasic modulators of protein liquid-liquid phase separation.

W.K.Surewicz *et al.*, *Nat Commun.* 2020, 11, 5574.