

直列連結したグアニン認識部位を有する新規核酸結合リガンドの合成と評価

(大阪大学産業科学研究所¹) ○小柴 佑輔¹・堂野 主税¹・中谷 和彦¹

Synthesis and Evaluation of DNA/RNA Binding Ligands Consisting of Tandem Guanine-Recognition Moieties (¹*The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University*)

○Yusuke Koshiba,¹ Chikara Dohno,¹ Kazuhiko Nakatani¹

Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is categorized as repeat disease resulting from CGG trinucleotide repeats expansion and remains incurable. Major molecular mechanism of onset is toxic gain of functions of CGG repeats RNA ($r(\text{CGG})_n$) produced by transcription. Molecular ligands that bind to abnormally expanded repeat DNA and RNA are expected to reduce the RNA toxicities.

We have succeeded in developing a specific $d(\text{CGG})_n$ binding molecular ligand (**NCD**, Fig. 1a) consisting of 2 guanine recognition moieties (naphthyridine, Fig. 1b). **NCD** showed no selectivity for extended repeats and a lower affinity for $r(\text{CGG})_n$ than $d(\text{CGG})_n$. In this study, in order to improve the affinity and selectivity to the CGG repeat sequence, we designed and synthesized a novel ligand **1** consist of 4 tandem naphthyridines. Surface plasmon resonance (SPR) assay of **1** to $d(\text{CGG})_9$ and $r(\text{CGG})_9$ indicates strong binding characterized by a slow dissociation process (Fig. 1c).

Keywords : DNA; RNA; repeat; molecular ligand

脆弱 X 関連振戦/失調症候群(FXTAS)はリピート病と呼ばれる遺伝性疾患の一つであり、遺伝子内の CGG リピート配列の異常伸長により発症する。これまでに根本的な治療法は確立されていない。転写により生じる CGG リピート RNA ($r(\text{CGG})_n$)の毒性が、発症の主要な分子機構である。異常伸長したリピート DNA や RNA に結合するリガンドは、発症機構に関わる転写抑制や RNA 毒性の軽減効果が期待される。

当研究室では、 $d(\text{CGG})_n$ に特異的に結合するリガンド(**NCD**, Fig. 1a)の開発に成功している。**NCD**は、2つのグアニン認識部位(ナフチリジン, Fig. 1b)を有する。伸長リピートに対して選択性を示さず、また、 $r(\text{CGG})_n$ に対しては $d(\text{CGG})_n$ に比べ親和性が低下する。本研究では、CGG リピート配列に対する親和性と選択性の向上を図り、2つの**NCD**を短いリンカー (Fig.1a) を介して連結させ、4つのナフチリジンをタンデムに持つ新規リガンド**1**を設計・合成した。**1**と $d(\text{CGG})_9$ および $r(\text{CGG})_9$ の結合を表面プラズモン共鳴法(SPR)を用いて評価した結果、遅い解離過程を特徴とする強い結合が観測された (Fig.1c)。

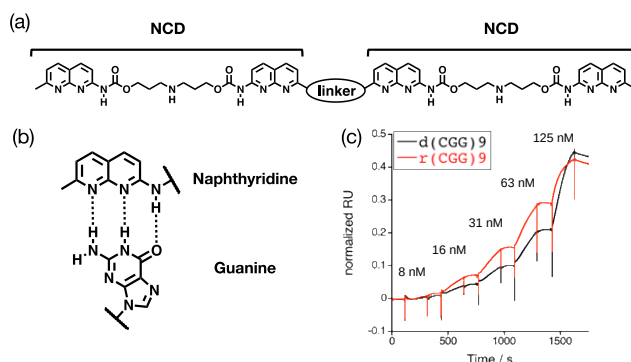


Fig1 (a) Structure of ligand **1** and **NCD** (b) Guanine recognition moiety (c) SPR assay of **1** to $d(\text{CGG})_9$ and $r(\text{CGG})_9$