

オキサゾール骨格を有するグアニン四重鎖特異的 turn-on 型リガンドの開発

(東農工大院工¹・東農工大院グローバルイノベーション研究院²) ○綿谷 成恭¹・若林 勇樹¹・寺正行¹・馬 悦²・長澤 和夫¹

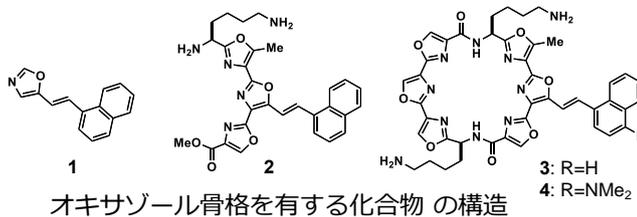
Synthesis of turn-on type G-quadruplex ligands bearing oxazoles structures (¹Graduate school of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Institute of Global Innovation Research, Tokyo University of Agriculture and Technology) ○Naruyuki Watatani,¹ Yuki Wakabayashi,¹ Masayuki Tera,¹ Yue Ma,² Kazuo Nagasawa¹

G-quadruplex (G4) is one of the characteristic high-order structures in nucleic acids, and it leads to various significant biological phenomena. For the investigation of these mechanisms, a method to observe the dynamic formation of G4 *in vivo* is required. One of the approaches for the issue is the development of the turn-on type G4 ligand which shows fluorescence only when interacting with G4. In this context, we synthesized oxazoles **1-3**. Among them, we found that hexaoxazole **3** had good fluorescent properties as a ligand against telomeric G4 (telo24) in the presence of K⁺. With further studies for the structural development, we found that the compound **4** is a G4-selective turn-on type ligand.

Keywords : G-quadruplex, Fluorescent, Macrocyclic hexaoxazole compound, Turn-on

【目的】グアニン四重鎖 (G4) は、グアニン豊富な核酸の一本鎖領域で動的に形成される特殊な高次構造であり、様々な生命現象への関与が報告されている¹⁾。生細胞内での諸現象における G4 の役割を調べるために、蛍光分子プローブの開発が求められている²⁾。私達は、G4 と相互作用するリガンドとしてヘキサオキサゾール化合物を開発してきた³⁾。本研究ではこのオキサゾール骨格を基に G4 と結合した時のみ蛍光を示す turn-on 型の化合物を合成し、核酸との相互作用時の蛍光特性を評価した。

【結果】モノオキサゾール **1**、トリオキサゾール **2**、ヘキサオキサゾール **3** の三種の化合物を合成した。これらの化合物と、G4 形成配列である telo24 あるいは非 G4 形成配列である dsDNA をそれぞれ混合しその際の蛍光特性を評価した。その結果、**2** は telo24 と dsDNA のいずれを添加した場合でも蛍光の増大が観察されたが、**3** は G4 存在下でのみ蛍光強度の増加が観察された。なお **1** は、核酸を添加しても蛍光強度の増大は見られなかった。また **3** の R に種々の官能基を導入したナフタレン誘導体類を合成しそれぞれの蛍光特性を評価した。その結果、G4 選択的な turn-on 型蛍光リガンドとして **4** を見出した。



【Reference】 1) S. Neidle *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2011**, *10*, 261; 2) C.-H. Leung *et al.*, *Chem. Biol.*, **2015**, *22*, 7; 3) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5557;