

## オキシム結合を有するヌクレオペプチドの開発

(群馬大院理工) 戸田 皓紀

Development of novel nucleopeptides bearing oxime linkage

(Graduate School of Science and Technology, Gunma University) Hiroki Toda

The pharmaceuticals and genetic analysis by using of chemically modified oligonucleotides has been widely studied. Among these artificial oligonucleotides, peptide nucleic acids and nucleopeptides are known as nucleic acid mimics that have peptide bonds in their backbone and nucleobases in their side chains, and they can form stable duplexes with DNA or RNA. In this study, we have designed a novel nucleopeptide analog, in which the amide bond connecting the nucleobase portion of the nucleopeptide to the amino acid backbone is replaced by an oxime bond. A peptide backbone of a nuclease peptide and a nucleobase of a side chain linked by an amide bond has been reported so far, but due to problems such as low yield in chain extension, it has not been possible to synthesize long chains. In this study, we designed a derivative in which the amide bond in the side chain was replaced by an oxime bond in order to develop a more convenient synthetic method.

We synthesized a serine derivative with an aminooxy group on the side chain and a thymine derivative with a carbonyl group on the side chain, respectively. Next, a nucleopeptide monomer with an oxime bond was prepared by coupling both compound. The nucleopeptide oligomers were then synthesized by alternating condensation of the nucleopeptide monomer with glycine. The detailed synthetic methods will be reported.

**Keyword :** *nucleopeptides; oxime bond; DNA*

化学修飾された人工核酸を医薬品や遺伝子の解析に用いる研究が盛んに行われている。この人工核酸のうちでペプチド結合を骨格にもち、側鎖に核酸塩基を有する核酸模倣物としてペプチド核酸やヌクレオペプチドが知られており、これらは DNA や RNA と安定した二重鎖を組むことができる。本研究では、ヌクレオペプチドのうち、核酸塩基部分とアミノ酸骨格を繋げるアミド結合をオキシム結合に置き換えた新規核酸類縁体をデザインした。これまでにヌクレオペプチドのペプチド骨格と側鎖の核酸塩基がアミド結合で連結した構造をもったものがこれまでに報告されているが、鎖延長の際に収率が低いなどの問題があり、長鎖の合成を行うことができていない。そこで、本研究では、より簡便に合成する手法を開発する目的で、側鎖のアミド結合をオキシム結合に置換した誘導体の設計を行った。

アミノオキシ基を側鎖にもつセリン誘導体とカルボニル基をもつチミン誘導体をそれぞれ合成したのち、これらをカップリングすることでオキシム結合をもったヌクレオペプチドモノマーを合成した。続いてヌクレオペプチドモノマーとグリシンを交互に縮合することで目的とするヌクレオペプチドの合成を行った。