

^{15}N 標識ナフチリジン誘導体の合成と性質

(阪大産研¹) ○杉浦 徳昭¹・中谷 和彦¹・山田 剛史¹

Synthesis and properties of ^{15}N -labeled naphthyridine derivatives (¹SANKEN, Osaka University) ○Noriaki Sugiura,¹ Kazuhiko Nakatani,¹ Takeshi Yamada¹

The CGG/CGG motif in DNA is the fundamental structural unit found in the hairpin structures (slip-out) produced in the aberrantly expanded CGG repeat. As the repeat length becomes longer, the probability of forming slipped-out structures becomes higher. The expansion of CGG repeat sequence in *FMR1* gene is associated with a serious neurological disorder: fragile X syndrome. In a healthy person, the CGG repeat has a fully complementary CCG repeats in the opposite strand, but each strand can form slip-out structures in the aberrantly expanded state during the biological reactions, represented by replication and transcription. We have reported a small molecule: NCD, which strongly and selectively binds to CGG repeat DNA. NCD is comprised from two 2-amino-1,8-naphthyridine moieties, and able to bind to G-G mismatch in CGG/CGG triad motif in dsDNA. In this paper, we will present synthesis and properties of ^{15}N -labeled NCD derivatives to study the behavior of NCD in cellular environment by in-cell NMR. *Keywords* : Small molecule ligand; DNA; Trinucleotide repeat disease; Isotopic labeling; NMR

脆弱性 X 症候群は、FMR1 遺伝子中の CGG リピート配列の異常伸張によって発症する。CGG/CGG モチーフは、異常伸長した CGG リピートによって生じるヘアピン構造 (スリップアウト) に見られる構造である。FMR1 遺伝子中の CGG 繰り返し配列は、相補鎖に同鎖長の CCG リピートを有しているが、DNA 複製・転写時に、それぞれの鎖がスリップアウト構造を形成する場合があります、その確率はリピートが伸長するにつれて増大する。我々は、この CGG リピート DNA が形成するスリップアウト構造中の CGG/CGG モチーフに強く結合し複合体を形成する低分子 NCD (図左) を報告している。本研究では、NCD の細胞内挙動を In cell NMR によって解析する目的で、NCD の ^{15}N 同位体標識体(^{15}N -NCD, 図中央)を合成した。これまで行なった合成検討・および NMR 解析の結果について報告する。

NCD を構成する 2-amino-7-methyl-1,8-naphthyridine の 2 位の環外アミノ基を ^{15}N 標識部位とし、2-chloro-7-methyl-1,8-naphthyridine を出発原料とする 2-amino- ^{15}N -7-methyl-1,8-naphthyridine の合成検討を行った。さらに得られた標識ナフチリジンを用いた ^{15}N -NCD の合成、NMR 解析の結果について報告する(図右)。

