

ピリドスタチン類縁体を用いたピロールイミダゾールポリアミドコンジュゲートの合成と評価

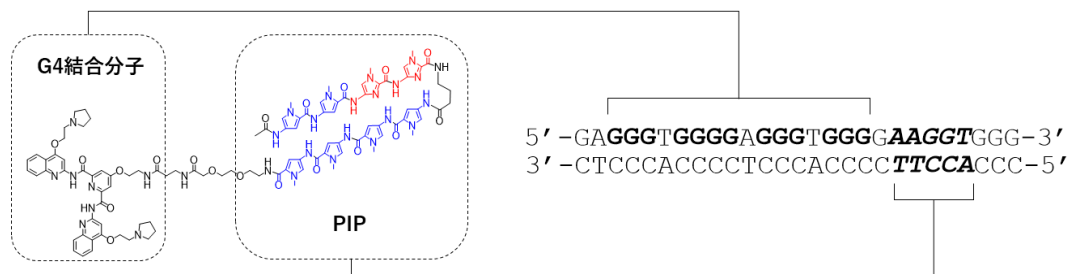
(京大院理¹・京大 iCeMS²) ○大賀 充陽¹・板東 俊和¹・杉山 弘²

Synthesis and Evaluation of Pyrrole-Imidazole Polyamide Conjugates with Pyridostatin Analogs (¹Graduate School of Science, Kyoto University, ²Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University) ○Mitsuharu Ooga,¹ Toshikazu Bando,¹ Hiroshi Sugiyama²

G-quadruplex (G4) is one of the secondary structures of nucleic acids and is known to be widely involved in the transcription of oncogenes in DNA. Although various G4 ligands have been developed, few of them are able to target specific sequence from the whole G4 forming sequences, which are identified more than 700,000 sites in human genome. In this study, we synthesized a conjugate of a pyrrole-imidazole polyamide (PIP) with an analog of pyridostatin, a typical G4 ligand. PIP is a minor-groove-binding molecule and can be designed to specifically recognize any DNA sequence. We used conjugates having recognition sites for both G4 and duplex regions and evaluated changes in selectivity and binding ability to the target DNA sequence.

Keywords : G-quadruplex; Pyrrole-Imidazole Polyamide

グアニン四重鎖構造 (G4) は核酸の高次構造の一つであり、DNA においてがん遺伝子の転写に広く関与していることが知られている。これまで様々な G4 リガンドが開発されてきたが、ヒトゲノムに 700,000 以上存在する G4 形成配列の中で¹⁾、特定の配列を狙うことができるものはほとんどない。本研究では、G4 リガンドの代表格であるピリドスタチンの類縁体とピロールイミダゾールポリアミド (PIP) のコンジュゲートを合成した。PIP は、B 型 DNA のマイナーグリーブ結合性を有する分子であり、任意の塩基配列を特異的に認識するよう設計することができる²⁾。G4 と二本鎖領域それぞれの認識部位を持つコンジュゲートを用い、標的 DNA 配列に対する選択性と結合能の変化について評価を行った。



1) V. Chambers, G. Marsico *et al.* *Nat. Biotechnol.* **2015**, *33*, 877.

2) P. B. Dervan, R. W. Bürli, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *38*, 688.