

## グアニン四重鎖の動的挙動の解析を志向したケミカルプローブの開発

(東農工大院工<sup>1</sup>・東京医科歯科大<sup>2</sup>) ○藤田 春希<sup>1</sup>・綿谷 成恭・佐々木 捷悟<sup>1</sup>・馬悦<sup>2</sup>・寺 正行<sup>1</sup>・長澤 和夫<sup>1</sup>

Synthesis of chemical probes for the analysis of the dynamic forming behavior of G-quadruplexes (<sup>1</sup>*Graduate school of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*, <sup>2</sup>*Tokyo Medical and Dental University*) ○Haruki Fujita,<sup>1</sup> Naruyuki Watatani, Shogo Sasaki,<sup>1</sup> Yue Ma,<sup>2</sup> Masayuki Tera,<sup>1</sup> Kazuo Nagasawa<sup>1</sup>

G-quadruplex (G4) forms in the guanine rich single-strand regions of nucleic acids. G4s are in a dynamic equilibrium between formation and unwinding. In this study, we synthesized trioxazole compounds **1-4** as fluorogenic turn-on G4 ligands to observe the dynamic formation of G4s. To evaluate the observation of dynamic formation of G4 by **1-4**, titration experiments of complementary strands were carried out. As a result, all compounds were found to increase fluorescence intensity by interaction with telomeric G4. Among them, ligand **4** was found suitable for detecting the dynamic formation of G4.

**Keywords** : G-quadruplex, Fluorescent Ligands, Polyoxazole compounds, Telomeric G4

【目的】核酸の一本鎖領域において、グアニン四重鎖 (G4) と呼ばれる特殊な高次構造が形成される。細胞内において G4 は、周辺環境により、形成と崩壊の動的平衡状態で存在すると考えられ、当該 G4 の形成に応じた遺伝子発現が制御される。従って、G4 の動的形成の観察は、G4 由来の遺伝子発現制御機構の解明につながる<sup>1,2</sup>。当研究室では、G4 と結合することで蛍光を発するターンオン型大環状型ヘキサオキサゾール (6OTD-Np) 類を開発してきた<sup>3</sup>。しかし 6OTD-Np は、G4 に対して高い安定化能を示すことから動的形成の観察が困難である。そこで本研究では、G4 の動的形成の観察を可能とするターンオン型蛍光プローブの創製を志向して、トリオキサゾール型リガンドを合成し、これらのテロメア配列に対する動的形成の観察を検討した。

【結果】当研究室で開発した 6OTD-Np の合成法を基盤とし、トリオキサゾール **1** を合成した。さらに、オキサゾール部に二つのナフチル基を導入した **2** および **3**、三つのナフチル基を導入した **4** をそれぞれ合成した (Figure)。得られた化合物 **1-4** のテロメア配列 (telo24) に対する相互作用能を蛍光スペクトル測定により評価した。その結果、いずれの化合物も telo24 に対して濃度依存的に蛍光強度が上昇することがわかった。そこで G4 の動的変化に対するリガンドの蛍光挙動を評価するために、G4 と化合物の複合体に対して相補鎖配列 (C-telo24) の滴定実験を行った。その結果、化合物 **4** は、相補鎖配列の濃度依存的に蛍光強度が低下することを見出した。

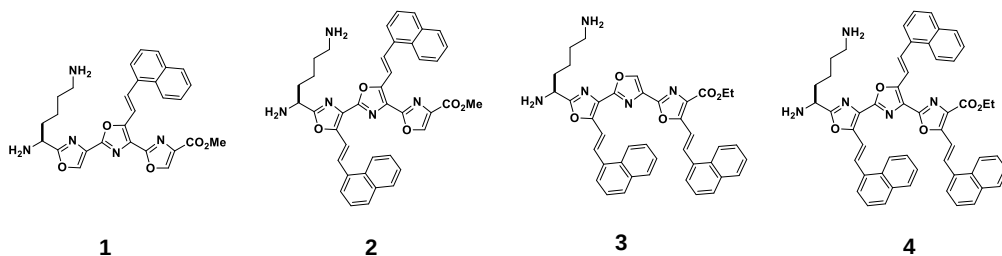


Figure 合成したターンオン型トリオキサゾール類(1-4)

【Reference】1) D. Monchaud, *et al.*, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **2020**, 54, 133; 2) X. C. Chen, *et al.*, *Angew. Chem.*, **2018**, 17, 130; 3) K. Nagasawa, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 8035.