

## グアニン四重鎖形成配列予測器の開発と SARS-CoV-2 ゲノム配列への応用

(東農工大院工<sup>1</sup>・サントリー生科財団<sup>2</sup>) ○野原 玲奈<sup>1</sup>・北村 純也<sup>1</sup>・清野 雛<sup>1</sup>・佐々木 捷悟<sup>1</sup>・白石 慧<sup>2</sup>・池袋 一典<sup>1</sup>・寺正行<sup>1</sup>

Development of G-quadruplex forming sequence predictor and application to the SARS-CoV-2 genome sequences (<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, <sup>2</sup>Bioorganic Research Institute, Suntory Foundation for Life Science) ○Rena Nohara,<sup>1</sup> Junya Kitamura,<sup>1</sup> Hiina Seino,<sup>1</sup> Shogo Sasaki,<sup>1</sup> Akira Shiraiishi,<sup>2</sup> Kazunori Ikebukuro,<sup>1</sup> Masayuki Tera<sup>1</sup>

Guanine-rich single-stranded RNAs often form G-quadruplex (G4), known as thermodynamically stable secondary structures. Since the stabilization of G4 could inhibit transcription and translation, small molecules which bind to viral G4 would be promising anti-viral drugs. In this study, we developed a machine learning G4 predictor based on the G4 nucleotide sequence and binding constants to the G4 ligand. This was applied to the SARS-CoV-2 genome sequence to identify the G4 formation sequence. Furthermore, we analyzed the interaction between the identified G4 and small molecules.

**Keywords:** Chemical biology, RNA, G-quadruplex, anti-viral drug, SARS-CoV-2

【目的】グアニン豊富な一本鎖 RNA では、高次構造の一つであるグアニン四重鎖 (G4: Figure 1) を形成することが知られている。ウイルスゲノムや mRNA において G4 が安定化されると複製・転写・翻訳を阻害される<sup>1)</sup>。そのため、G4 は抗ウイルス薬の創薬標的となることが期待される。本研究では、G4 形成塩基配列とこれらのライトアップ型 G4 の G4 リガンドに対する結合定数を機械学習させた G4 予測器を開発した。得られた G4 予測器を用いて SARS-CoV-2 ゲノムから G4 配列を同定し、ウイルス G4 への結合活性を指標とした抗ウイルス薬の探索を行なった。

【結果】当研究室で見出した 110 種の G4 配列<sup>2)</sup>について、ライトアップ型蛍光 G4 リガンド<sup>3)</sup>を用いて G4 配列と G4 リガンドへの結合定数を算出し、機械学習させた。作製した予測器により SARS-CoV-2 ゲノムを解析したところ、複数の G4 形成配列候補を得たため、UV スペクトル解析にて各々の G4 の形成を確認した<sup>4)</sup>。次いで同定したウイルスゲノム由来の G4 に対して結合する化合物の探索を行った結果、2 系統の化合物群をヒット化合物として同定した。ヒット化合物の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を評価したところ、感染細胞におけるウイルス増殖抑制活性を見出した。

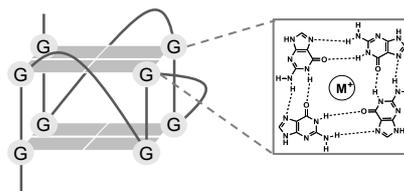


Figure 1. Schematic structure of G-quadruplex

【参考文献】 1) S. Balasubramanian *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **2007**, 3, 218; 2) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 12052; 3) K Nagasawa *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 8035; 4) M. Tera *et al.*, *Translat. Regulat. Sci.*, **2021**, 3, 89.