

## グアニン四重らせん構造によって誘起される液-液相分離を制御する小分子の探索

(甲南大 FIRST) ○高宮 渚・鶴田 充生・橋本 佳樹・川内 敬子・三好 大輔

Small molecules regulate liquid-liquid phase separation induced by G-quadruplex

(Graduate School of Faculty of Frontiers of Innovative Research in Science and Technology, Konan University) ○Nagisa Takamiya, Mitsuki Tsuruta, Yoshiki Tsuruta, Keiko Kawauchi, Daisuke Miyoshi

Liquid-liquid phase separation (LLPS) of biomolecules is involved in the central dogma and other intracellular reactions. Moreover, abnormal LLPS is implicated in neurodegenerative diseases such as frontotemporal dementia (FTD). It is expected that the regulation of LLPS leads to new therapeutic modalities for the neurodegenerative diseases. So far, Bis-ANS has been reported as a compound that can solubilize LLPS. However, this compound is not selective and suppresses normal LLPS as well. Therefore, it is necessary to identify compounds that selectively inhibit the disease-related LLPS. mRNA is a biomolecule that plays an important role in LLPS as well as a protein. Stress granules, involved in neurodegenerative diseases, contain mRNAs with aberrantly extended guanine-rich repeat sequences in the untranslated region of the FMR1 gene. Such a guanine-rich sequence can form a G-quadruplex (G4). Recently, it has become clear that G4 induces LLPS.<sup>1)</sup> By targeting G4, it may be possible to create compounds that can regulate LLPS.(Fig. 1) In this study we examined the effects of compounds on LLPS using the LLPS model system including RNAG4. As a result, we found a group of compounds that can accelerate and inhibit LLPS by targeting the RNAG4.

**Keywords :** G-quadruplex; small molecule; peptide; Liquid-liquid phase separation; RNA

液液相分離(LLPS)現象はセントラルドグマをはじめとする細胞内の反応に関与している。さらに、その破綻は前頭側頭型認知症(FTD)などの神経変性疾患にもつながる。このことから LLPS を制御することは疾患の治療につながると期待される。LLPS を抑制させる化合物として、タンパク質に結合し LLPS を可溶化する Bis-ANS が報告されている。しかし、この化合物は選択性がないという問題点がある。このことから、疾患に関連する LLPS を選択的に抑制する化合物を同定する必要がある。近年核酸の非標準構造であるグアニン四重らせん構造(G4)が LLPS を誘起することが明らかになりつつある。<sup>1)</sup>この G4 を標的とすることで LLPS を制御できる化合物の創製できる可能性がある。(Fig. 1)

本研究では、G4 を含む LLPS のモデルシステムを用い、化合物の LLPS に対する効果を検討した。その結果、LLPS を抑制することができる化合物群を見出した。

1) M. Tsuruta, *et. al.*, *Chem. Commun.*, **58**, 12931-12934 (2022)

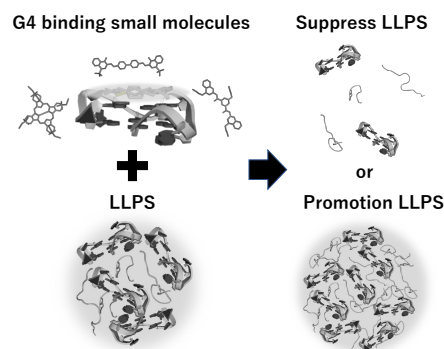


Fig 1. Schematic illustration of Schematic illustration of the G4 ligand effects on LLPS.