

NMR を用いた ^{15}N 標識ナフチリジン誘導体のリピート DNA への相互作用解析

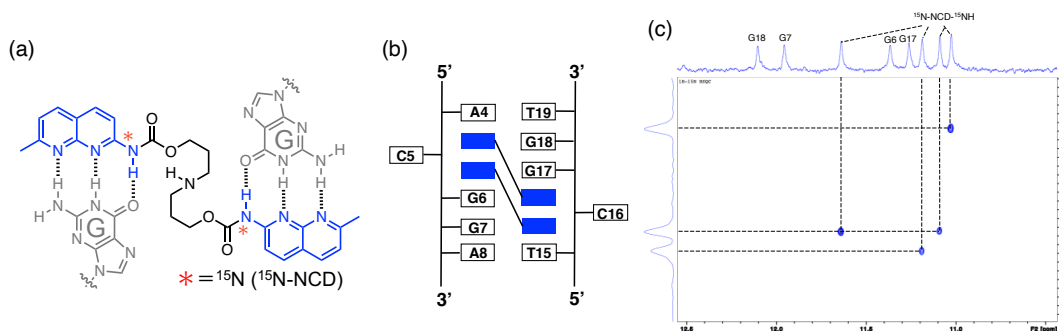
(阪大産研¹) ○杉浦 徳昭¹・櫻林 修平¹・山田 剛史¹・中谷 和彦¹

NMR analysis of the interaction of ^{15}N -labeled naphthyridine derivatives with repeat DNA (¹SANKEN, Osaka University) ○Noriaki Sugiura,¹ Shuhei Sakurabayashi,¹ Takeshi Yamada,¹ Kazuhiko Nakatani¹

Fragile X syndrome (FXS) is caused by the aberrant expansion of CGG repeat sequences in the untranslated region of the *FMR1* gene. Small molecule ligands strongly bind to CGG repeat DNA would be potential molecular probes to study the mechanisms of FXS's onset and progression. We have reported a small molecule NCD, which strongly binds to the CGG repeat DNA. NCD is comprised of two 2-amino-1,8-naphthyridine moieties and is able to bind to G-G mismatch in CGG/CGG triad motif in dsDNA. In this paper, we will present the synthesis of a ^{15}N -labeled NCD derivative: ^{15}N -NCD and NMR analysis of the complexes comprised of ^{15}N -labeled NCD and either a duplex DNA containing a CGG/CGG triad, CGG repeat DNA, or a duplex DNA containing multiple CGG/CGG triads.

Keywords : Nucleic acid; Trinucleotide repeat disease; NMR; Isotopic labeling; Small molecule ligand

脆弱性 X 症候群(FXS)は、*FMR1* 遺伝子中の非翻訳領域に存在する CGG リピート配列の異常伸張によって発症する。CGG リピート DNA に結合する低分子リガンドは、FXS の発症や進行の機構を明らかにするための分子プローブとして期待される。我々は、CGG リピート DNA に強く結合す低分子化合物 NCD (図 a) を報告している。NCD は、CGG リピート内に存在する CGG/CGG トリアッドに 1:2 の化学両論で結合することが NMR 構造解析によりわかっている。(図 b) 本研究では、迅速で正確な NCD-CGG リピート DNA 複合体の NMR 解析を可能にするため、NCD 内のアミノナフチリジン環 2 位の環外アミノ基を ^{15}N で標識した NCD (^{15}N -NCD、図 a) を合成した。さらに、CGG/CGG を一つ、あるいは複数有する二重鎖 DNA との複合体の、NMR 滴定実験、さらに ^1H - ^{15}N HSQC(図 c)などによる NMR 解析を報告する。



図(a). NCD, ^{15}N -NCD の構造, 図(b). NCD-GG1 の複合体構造, 図(c). ^{15}N -NCD-GG1 の ^1H - ^{15}N HSQC.