

新規ソラレン導入型三重鎖形成核酸の開発と標的ゲノム配列の拡張性評価

(長崎大院医歯薬¹・徳島文理大薬²・大阪大産研³・東北大多元研⁴) ○三瓶悠¹・江島穂乃香¹・中尾樹希¹・山本剛史¹・張功幸²・堂野主税³・和田健彦⁴・山吉麻子¹
Development of novel psoralen-introduced triplex-forming oligonucleotides for the expansion of their target genome sequences (¹*Grad. Sch. Biomed. Sci, Nagasaki Univ*, ²*Fac. of Pharm. Sci., Tokushima Bunri University* ³*SANKEN, Osaka Univ*, ⁴*IMRAM*) ○Yu Mikame,¹ Honoka Eshima,¹ Juki Nakao,¹ Tsuyoshi Yamamoto,¹ Yoshiyuki Hari,² Dohno Chikara,³ Wada Takehiko,⁴ Asako Yamayoshi¹

Triplex-forming oligonucleotide (TFO) is an oligonucleotide that forms sequence-specific Hoogsteen hydrogen bonds with a double-stranded DNA (dsDNA). However, the Hoogsteen hydrogen bonds can only be formed between a purine base of A/T (or G/:C) base pairs of dsDNA and a TFO. If the target base pair in dsDNA is interchanged (T/A or C/G base pair), it becomes a mismatched base pair with TFO, reducing the thermodynamic stability of the triplex structure. This is one of the most significant barriers to the practical application of TFO as nucleic acid medicine.

On the other hand, psoralen derivatives are known as DNA intercalators that react with pyrimidine bases. Thus, we hypothesized that the introduction of psoralen into the mismatched site of TFO could improve the thermodynamic stability of the triplex *via* intercalation. In this study, we synthesized a novel compound with psoralen at C-1 position of deoxyribose (1Ps-dRib) and introduced 1Ps-dRib at the mismatch base pair formation site in the TFO (OPTO). Moreover, we evaluated the thermodynamic stability of the triplex composed of OPTO and DNA duplex with mismatched sites and found that introduction of 1Ps-dRib stabilized the triplex structure significantly.

Keywords : *Triplex forming oligonucleotide; Psoralen; Hoogsteen hydrogen bond; Thermodynamic stability*

三重鎖形成核酸 (TFO) はフーグスティーン型塩基対を介して、二本鎖 DNA と配列特異的に三重鎖形成する核酸である。しかしながらフーグスティーン型塩基対は、二本鎖 DNA の主溝において A/T 塩基対 (あるいは G/C 塩基対) のプリン塩基側 (A or G) と TFO との間でしか形成されず、標的 DNA の塩基対が入れ替わった場合 (T/A あるいは C/G 塩基対) には TFO とミスマッチ塩基対となるため、三重鎖構造の熱力学的安定性の低下を招く。これが TFO の核酸医薬としての実用化を妨げる要因の一つとなっている。

一方、小分子化合物であるソラレン類は DNA 塩基間にインターカレートすることが知られている。そこで我々は、上述のミスマッチ塩基対部位にソラレンを導入することで、インターカレーションによる三重鎖構造の安定化が可能であると考えた。本研究では、デオキシリボース 1 位にソラレンを導入した新規化合物 (1Ps-dRib) を合成し、TFO 鎖中のミスマッチ塩基対部位に 1Ps-dRib を導入した新規ソラレン導入型 TFO (OPTO) を開発した。OPTO とミスマッチ部を有する標的 DNA 配列との三重鎖構造の熱力学的安定性を評価した結果、有意な安定化効果が得られ、OPTO による標的配列の拡張が可能であることが示唆された。本発表ではその詳細について報告する。