

RNA 反復配列を標的とした光応答性リガンドによる細胞内 RNA foci の形成制御

(阪大産研¹・CREST, JST²) ○藤原 侑亮^{1,2}・柴田 知範^{1,2}・堂野 主税^{1,2}・中谷 和彦^{1,2}

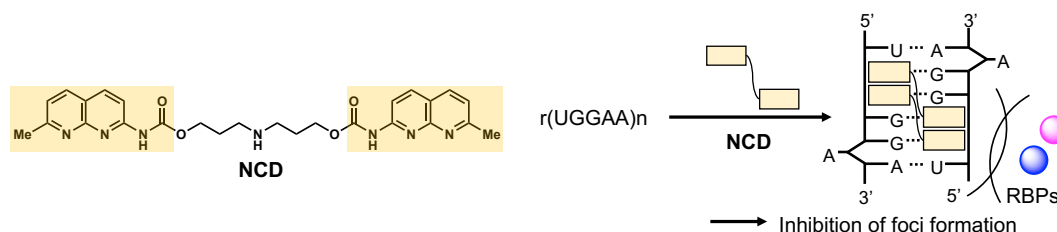
Control of RNA repeat foci formation by photoswitchable RNA binding ligands (¹*SANKEN, Osaka University*, ²*CREST, JST*) ○Yusuke Fujiwara,^{1,2} Tomonori Shibata,^{1,2} Chikara Dohno,^{1,2} Kazuhiko Nakatani^{1,2}

RNAs with r(UGGAA) repeat sequences bind to RNA-binding proteins (RBPs) as scaffolds and form structures called RNA foci. Although RNA foci have been shown to change their components and localization depending on the surrounding environment, their individual roles remain unknown. Thus, techniques to regulate RNA foci formation spatiotemporally are needed for elucidating their dynamics. So far, we reported that NCD (Naphthyridine Carbamate Dimer), which binds to r(UGGAA) repeats, competed with RBPs to bind RNA and inhibited RNA foci formation¹⁾. In this research, we report NCTA, a photoswitchable RNA ligand that binds to r(UGGAA) repeats. Thermal stability analysis suggested that NCTA increased the binding ability to the UGGAA/UGGAA mismatch by UV light irradiation. Treating NCTA to model cells controlled the formation of RNA foci with r(UGGAA) repeats depending on light stimulation.

Keywords : Photoswitch; Nucleic acid; RNA foci; Phase separation; Repeat RNA

r(UGGAA)反復配列をもつ RNA は、RNA 結合タンパク質(RBPs)の足場となり、RNA foci とよばれる構造体を形成する。RNA foci は環境や時間変化に応じてその構成や局在が変化することが知られているが、その個々の役割の理解のためには、時空間特異的に RNA foci の形成を制御する技術が必要である。

当研究室ではこれまでに、r(UGGAA)反復配列に結合するリガンド NCD (Naphthyridine carbamate dimer)が RBPs と競合して RNA と結合し、細胞内において RNA foci 形成を阻害することを報告した(図)¹⁾。本研究では NCD 2つをアゾベンゼンで繋げた、光応答性 r(UGGAA)リガンド NCTA について報告する。NCTA は 365 nm (UV)光および 460 nm(可視)光照射により、アゾベンゼン部位がそれぞれ Z 体 E 体に異性化する。また、UGGAA/UGGAA ミスマッチ配列をもつヘアピン RNA の熱融解曲線の解析から、NCTA は UV 光照射に応答して結合能力が活性化することが示唆された。さらに、r(UGGAA)反復配列を発現するモデル細胞系に NCTA を処理したところ、RNA foci の形成を UV 光依存的に制御することを見出した。



1) Shibata T. *et al. Nat. Commun.* **2021**, *12*, 236.