

5'-デオキシ-5'-ヒドロキシメチルチミジン及び 3'-デオキシ-3'-ヒドロキシメチルチミジンを含むリン酸骨格を伸長したオリゴヌクレオチドの合成と性質

(東京工業大学¹, JST さきがけ²)

正木 慶昭^{1,2}, 〇田平 彩乃¹, 服部 詩萌里¹, 清尾 康志¹

Synthesis and properties of oligonucleotides containing 5'-deoxy-5'-hydroxymethylthymidine and 3'-deoxy-3'-hydroxymethylthymidine (¹*Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology*, ²*JST, PRESTO*) Yoshiaki Masaki^{1,2}, 〇Ayano Tabira¹, Shihori Hattori¹, Koji Seio¹

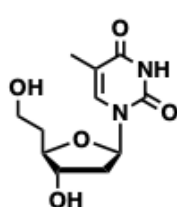
RNaseH is an endogenous nuclease that binds to DNA/RNA duplex and cleaves RNA. The X-ray structure revealed that RNase H recognized the phosphate group in DNA via a so-called phosphate-binding pocket.¹ In addition, the width of minor groove changed depending on their relative position in RNase H-DNA/RNA complex, suggesting structural distortion upon the complex formation.

In this study, we synthesized 5'-deoxy-5'-(hydroxymethyl) thymidine (5HMT) and 3'-deoxy-3'-(hydroxymethyl) thymidine (3HMT) to investigate the effects of the distance between phosphates in DNA. These monomers have an extended backbone either 5'-side or 3'-side of the deoxynucleotide. We introduced each of the monomers into oligonucleotides and evaluated the properties. The details will be reported.

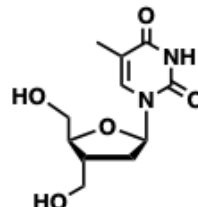
Keywords : DNA; Oligonucleotide; RNaseH; Phosphate backbone; Chemical modification

RNaseH は DNA と RNA の二重鎖に結合して RNA を切断する内在性核酸分解酵素である。Nowotny らは X 線構造解析¹より RNaseH には DNA のリン酸基を認識するリン酸結合ポケットがあることを報告している。また DNA 結合ドメインの周りの二重鎖のマイナーグループの幅は大きく変化していることがわかっており、複合体形成によって、DNA/RNA 二重鎖構造に歪みが導入されていることが示唆される。

本研究では、DNA 鎖上のリン酸基間の距離が RNase H-DNA/RNA 複合体形成に伴う歪みに与える影響を調べるため、5'-デオキシ-5'-ヒドロキシメチルチミジン (5HMT)、3'-デオキシ-3'-ヒドロキシメチルチミジン (3HMT) を合成した。これは、デオキシリボヌクレオチドの 5'-側と 3'-側にそれぞれ 1 炭素伸ばしたヌクレオチドモノマーである。これらの誘導体をオリゴヌクレオチドに導入して性質を評価した。その詳細について報告する。



5'-ヒドロキシメチルチミジン



3'-ヒドロキシメチルチミジン

1. Nowotny, M. *et al.* Structure of Human RNase H1 Complexed with an RNA/DNA Hybrid: Insight into HIV Reverse Transcription. *Mol. Cell* **28**, 264–276 (2007).