

テロメアグアニン四重鎖と選択的に共有結合する光架橋型ヘキサオキサゾール化合物の開発

(東農工大院工) ○柳田 和輝・佐々木 捷悟・馬 悦・池袋 一典・寺 正行・長澤 和夫
Development of photo-cross-linking macrocyclic hexaoxazole ligands selectively linked to telomeric G-quadruplex (*Graduate School of Engineering Tokyo University of Agriculture and Technology*) ○Kazuki Yanagita, Shogo Sasaki, Yue Ma, Kazunori Ikebukuro, Masayuki Tera, Kazuo Nagasawa

G-quadruplex (G4) formed in guanine-rich sequences is known to be related to gene expression. Therefore, the ligands which selectively modify G4 would be a tool to regulate gene expression via G4. In this study, we synthesized novel photo-cross-linking 6OTD derivatives **1-4** that would form a covalent bond with G4 upon photoirradiation. Those ligands were found to crosslink with telomeric G4 selectively by PAGE analysis.

Keywords : *G-quadruplex , Telomere , photo cross link, Telomestatin, hexaoxazole*

【目的】 グアニン豊富な核酸で形成されるグアニン四重鎖 (G4) は、テロメア配列や遺伝子プロモータ領域で形成され、遺伝子発現の調節等に関与する。そのため、G4 を選択的に修飾するリガンドは、G4 を介した遺伝子発現制御ツールとなり得る。当研究室では、G4 を選択的に安定化させる大環状ヘキサオキサゾール化合物 (6OTD) を開発してきた¹⁾。本研究では、光照射により G4 と共有結合を形成する、光架橋型 6OTD 誘導体 **1-4** の合成を行い、それらのテロメア G4 に対する光架橋特性を評価した。

【結果】 当研究室で開発した 6OTD 合成法を基盤に²⁾、6OTD に対して 2 種類の光架橋基 (ベンゾフェノン、ジアジリン) を異なる長さのリンカーで結合した 6OTD 誘導体 **1-4** を合成した (Figure 1A)。ついで **1-4** の光照射によるテロメア G4 との共有結合能をゲルシフトアッセイにより評価した。その結果、テロメア G4 存在下 **1-4** を添加し光照射した際、いずれの場合もテロメア G4 との複合体のバンドが観測された (Figure 1B)。リガンドのテロメア G4 との結合位置に関する解析も併せて報告する。

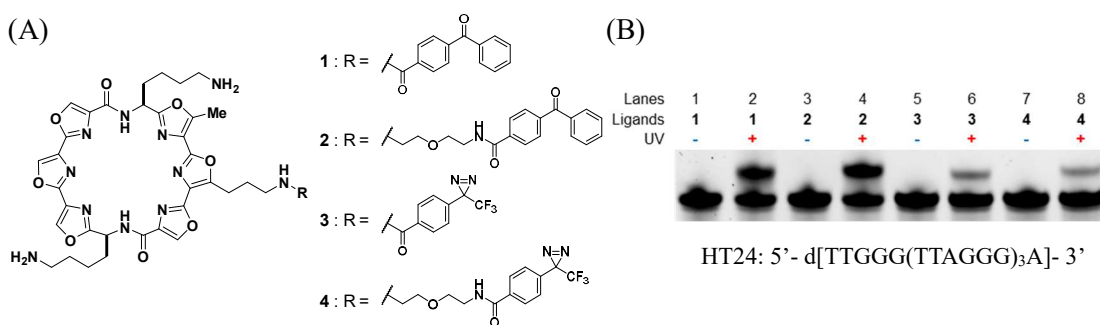


Figure 1. (A) 光架橋型 6OTD 誘導体 **1-4** の構造式 (B) 変性ゲルによる HT24 と **1-4** の光架橋反応の解析

【Reference】 1) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5557; 2) K. Nagasawa *et al.*, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 12905-12908.