

核酸の二次構造を標的としたドロプレットの分解

(甲南大 FIRST¹・甲南大 FIBER²) ○鶴田充生¹・取井猛流¹・小嶋一起¹・川内敬子¹・建石-狩俣寿枝²・杉本直己²・三好大輔¹

Droplet degradation targeted at secondary structure of nucleic acid (¹*Faculty of Frontiers of Innovative Research in Science and Technology (FIRST)*, ²*Konan University, Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research (FIBER), Konan University*) ○Mitsuki Tsuruta, Takeru Torii, Kazuki Kohata, Keiko Kawauchi, Hisae Tateishi-Karimata, Naoki Sugimoto, Daisuke Miyoshi

Droplet formation via liquid-liquid phase separation is receiving increased attention as a novel mechanism that regulate and catalyze various intracellular reactions¹ (Figure 1). It is reported that droplet is formed in the neurodegenerative diseases model cell². Furthermore, it is known that such a droplet includes guanine-rich repetitive sequences and intrinsic disordered region including protein. There are no reports of agent to disassemble droplet although component of droplet is gradually becoming clear. Therefore, in this study, we attempted to disassemble droplet targeted at G-quadruplex, nucleic acid secondary structure formed in guanine-rich sequences using complementary oligo of G4. As a result, complementary oligo suppresses droplet formation via G4 to duplex conformation change.

Keywords: *Liquid-liquid phase separation, RNA, G-quadruplex, RNA binding protein, peptide*

細胞内での液液相分離現象を介した生体分子のドロプレット形成は、生体反応を制御する新たな分子機構として注目されている¹ (Figure 1)。さらに FXTAS などの神経変性疾患のモデル細胞においては、核酸の繰り返し配列が反復拡張されることでドロプレットが形成されることが報告されている²。ドロプレットの形成には、核酸のグアニンリッチ配列が形成するグアニン四重らせん構造 (G4) やタンパク質の天然変性領域が重要であることも明らかになりつつある。このように疾患関連ドロプレットの構成要素は明らかとなりつつある一方で、ドロプレットの分解に有効な薬剤の報告例はない。

そこで本研究では、G4 を標的とし、G4 の相補鎖となる DNA を添加することでドロプレットの抑制を試みた。その結果、相補鎖 DNA が標的 RNA の G4 から二重鎖への構造変化を促進することで、ドロプレットの形成を抑制することを見出した。この手法は疾患関連ドロプレットに対する新たな創薬モダリティとなると考えられる。

1. K. Kohata *et al.*, *Biophys. Rev.*, **2020**, 12, 669. 2. S. Asamitsu *et al.*, *Sci. Adv.* **2021**, 7, eabd9440.

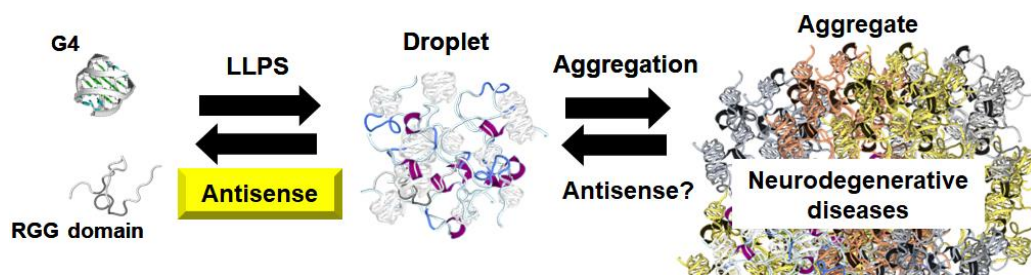


Figure 1. Droplets formed by RGG domain with G4 RNA and disassembled by antisense nucleotide.