

## グアニン四重らせん構造選択的化合物の開発に向けたスクリーニングシステムの構築

(甲南大 FIRST<sup>1</sup>・甲南大 FIBER) ○橋本 佳樹<sup>1</sup>・取井 猛流<sup>1</sup>・藤田 ひな<sup>1</sup>・川内 敬子<sup>1</sup>・建石 寿枝<sup>2</sup>・杉本 直己<sup>2</sup>・三好大輔<sup>1</sup>

A Novel G4 Ligand Screening System with G4-selective Fluorescent Probe (<sup>1</sup>*Faculty of Frontier of Innovative Research in Science and Technology (FIRST), Konan University,* <sup>2</sup>*Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research (FIBER), Konan University*) ○Yoshiki Hashimoto,<sup>1</sup> Takeru Torii,<sup>1</sup> Hina Fujita,<sup>1</sup> Keiko Kawauchi,<sup>1</sup> Hisae Tateishi-Karimata,<sup>2</sup> Naoki Sugimoto,<sup>2</sup> Daisuke Miyoshi<sup>1</sup>

Guanine-rich sequences, which can fold into G-quadruplexes (G4s), are frequently observed in oncogenes and telomere region. It has been suggested that G4s inhibit enzymatic activity such as polymerase and telomerase, resulting inhibition of oncogene expression and telomere elongation. To develop an anticancer drug targeting G4, a wide series of G4 ligands have been developed. However, G4 ligands are required to have not only high affinity but also high selectivity for G4. Here, we developed ThT displacement assay (TD assay), which can identify G4-selective small molecules even in the presence of duplex (Figure). We reported that ThT specifically bound to G4 and enhanced fluorescence<sup>1)</sup>. TD assay can determine the dissociation constants of the selected ligands with the target G4 by measuring the decrement of ThT fluorescence. Effect of the selected ligands on enzymatic inhibitory and cell toxicity will be shown in the presentation.

**Keywords :** G-quadruplex; Screening; Ligand; Telomere

グアニン四重らせん構造(G4)は、がん関連遺伝子やテロメア領域に見られるグアニンに富んだ配列が形成する核酸非標準構造ある。G4 は遺伝子発現やテロメア伸長の調節に関与しており、様々な疾患治療薬の標的としても注目されている。G4 を標的とした化合物の創薬応用には、化合物と G4 の構造選択的な結合が必須となる。しかしながら、細胞内で過剰に存在する二重らせん構造をもつ核酸の存在下において G4 リガンドの結合親和性を評価する手法は未だに開発されていない。そこで本研究では、大過剰の二重らせん構造存在下で G4 構造に親和性をもつリガンドを取得できるスクリーニングシステムを

構築した (図)。これを用いて、過剰の二重らせん構造存在下においても G4 に対して親和性を保持する化合物群が見出された。これらの化合物の転写反応に対する阻害効果や細胞に及ぼす影響を発表にて報告する。

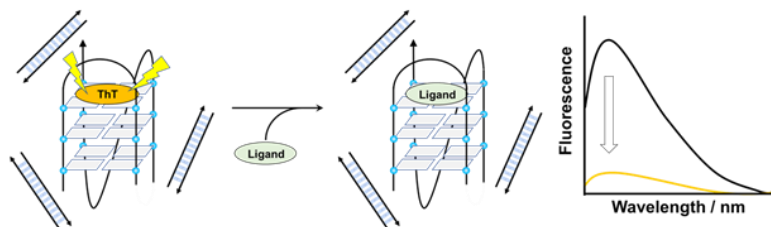


Fig. Schematic illustration of TD assay

1) V. Gabelica, *et al.*, *Biochemistry*, **2013**, 52, 5620.