

SARS-CoV-2 ゲノムにおけるグアニン四重鎖形成配列の同定

(東農工大¹・サントリー生科財団²) ○野原 玲奈¹・北村 純也¹・佐々木 捷吾¹・白石 慧²・寺 正行¹

Identification of G-quadruplex forming sequences from the SARS-CoV-2 genome (¹*Department of Biotechnology and Life Science, Tokyo University of Agriculture and Technology*, ²*Bioorganic Research Institute, Suntory Foundation for Life Science*) ○Rena Nohara,¹ Junya Kitamura,¹ Shogo Sasaki,¹ Akira Shiraishi,² Masayuki Tera¹

G-quadruplex, one of the higher-order structures, is formed in guanine-rich single-stranded RNA. For example, G-quadruplex stabilization by the ligand in the promoter region of HIV shows the transcriptional inhibitory activity of the viral proteins in vitro.¹⁾ Thus, G-quadruplex could be a promising drug target for the antiviral drugs. In this study, we developed a G-quadruplex forming sequences predictor based on a machine learning model of G-quadruplex identified by a microarray.²⁾ Analyzing the SARS-CoV-2 genome using the G-quadruplex predictor, we obtained several candidates for G-quadruplex forming sequences and confirmed the formation of G-quadruplexes by UV spectral analysis. We screened compounds that bind to the G-quadruplexes derived from the viral genome and identified two classes of hit compounds. Their antiviral activity against SARS-CoV-2 was evaluated, and they showed the viral growth inhibitory activity in the infected cells.

Keywords: Chemical biology, RNA, G-quadruplex, Anti-viral drug, SARS-CoV-2

【目的】グアニン豊富な一本鎖 RNA では、高次構造の一つであるグアニン四重鎖を形成することが知られている。例えば、HIV ウイルスゲノムのプロモーター領域に存在するグアニン四重鎖をリガンドで安定化させるとウイルスタンパク質の転写が阻害されることが報告されている¹⁾。そのため、グアニン四重鎖は抗ウイルス薬の創薬標的となることが期待される。本研究では、SARS-CoV-2 ゲノムにおけるグアニン四重鎖形成配列を探索し、当該グアニン四重鎖と結合する低分子の探索と抗ウイルス活性について検討した。

【結果】まず、当研究室で実験的に同定したグアニン四重鎖配列データ²⁾を機械学習し、グアニン四重鎖形成配列の予測器を作製した。作製した予測器により SARS-CoV-2 ゲノムを解析したところ、複数のグアニン四重鎖形成配列候補を得たため、UV スペクトル解析にて各々のグアニン四重鎖の形成を確認した³⁾。次いで同定したウイルスゲノム由来のグアニン四重鎖に対して結合する化合物の探索を行った結果、2 系統の化合物群をヒット化合物として同定した。ヒット化合物の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を評価したところ、感染細胞におけるウイルス増殖抑制活性を見出した。

【参考文献】1) R. Perrone *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 6521-6530. 2) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 12052-12055. 3) M. Tera *et al.*, *Translat. Regulat. Sci.*, **2021**, 3, 89-92.