

グアニン四重鎖の安定性に対するテトラフェニルエチレン誘導体修飾 DNA の効果

(東京工科大学大学院工学研究科¹・東京工科大学 工学部²) ○清瀬 茉紋¹・須磨岡 淳²

Effect of tetraphenylethylene derivative-modified DNA on the stability of G-quadruplexes (¹Tokyo University of Technology Graduate School of Engineering, ²Tokyo University of Technology School of Engineering) ○Maaya Kiyose,¹Jun Sumaoka²

Sequences that can form guanine quadruplexes (G-quadruplexes) are abundant in disease-causing regions, including cancer; ligands that stabilize G-quadruplexes are known to suppress telomerase activity and gene overexpression. In this study, tetraphenylethylene (TPE) was used as the basic skeleton of the ligand. By modifying DNA with it, we expected it to selectively bind to and stabilize any G-quadruplexes (Fig. 1).

Incubation of DNA modified with a TPE derivative at the 5' end (Fig. 2) with DNA forming the G-quadruplexes was performed, and thermal stability was evaluated by circular dichroism spectroscopy (CD) measurement. The thermal melting temperature (T_m) of the G-quadruplexes differed by 3.7°C between the addition of DNA modified with the TPE derivative and unmodified DNA. The stability of the G-quadruplexes was not affected by the addition of TPE derivative-modified DNA when a mismatch was introduced into the DNA sequence forming the double-stranded DNA. In the presentation, the effects of TPE derivatives with modified linkers and TPE derivatives with functional groups will also be reported.

Keywords : Nucleic Acid; G-quadruplexes; tetraphenylethylene

グアニン四重鎖 (G4 構造) を形成し得る配列はがんを含む疾患の要因となる領域に多く存在している。G4 構造を安定化させるリガンドはテロメラーゼ活性の抑制や遺伝子の過剰発現を抑制することが知られている。本研究では、リガンドの基本骨格としてテトラフェニルエチレン (TPE) を用いた。これを DNA に修飾することで、任意の G4 構造と選択的に結合し安定化することを期待した (図 1)。

5' 末端に TPE 誘導体を修飾した DNA (図 2) と G4 構造を形成する DNA をインキュベートし、円偏光二色性分光法 (CD) 測定により熱安定性の評価を行った。測定結果をもとに熱融解温度 (T_m) を算出したところ、TPE 誘導体で修飾した DNA と未修飾の DNA との間に約 3.7°C の温度差を確認した。また、二本鎖を組む DNA 配列にミスマッチを導入すると TPE 誘導体修飾 DNA を加えても G4 構造の安定性に影響はなかった。発表ではリンカーを変更した TPE 誘導体や官能基を導入した TPE 誘導体の効果についても報告する。

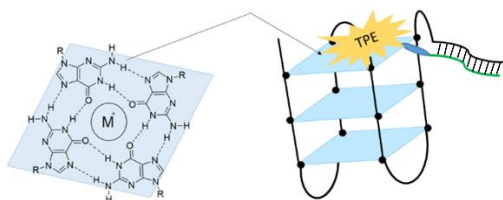


図1 G4 構造と研究戦略

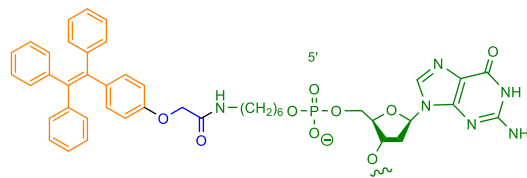


図2 TPE 誘導体修飾 DNA の構造