

## 新規 RNA 結合性分子プローブの開発と RNA 結合性低分子の探索

(東北大院理<sup>1</sup>・東北大多元研<sup>2</sup>・京大 CiRA<sup>3</sup>・xFOREST Therapeutics) ○長澤瞭佑<sup>1,2</sup>・鬼塚和光<sup>1,2</sup>・岩田遼平<sup>1,2</sup>・都築航祐<sup>1,2</sup>・小松リチャード馨<sup>3,4</sup>・宮下映見<sup>3,4</sup>・壇辻さやか<sup>4</sup>・村瀬裕貴<sup>1,2</sup>・齊藤博英<sup>3</sup>・永次史<sup>1,2</sup>

Development of novel RNA-binding molecular probes and screening of RNA-binding small molecules (<sup>1</sup>Grad. Sch. Sci., Tohoku Univ., <sup>2</sup>IMRAM Tohoku Univ., <sup>3</sup>CiRA, Kyoto Univ., <sup>4</sup>xFOREST Therapeutics) ○Ryosuke Nagasawa,<sup>1,2</sup> Kazumitsu Onizuka,<sup>1,2</sup> Ryohei Iwata,<sup>1,2</sup> Kosuke Tsuzuki,<sup>1,2</sup> Komatsu Richard Kaoru,<sup>3,4</sup> Emi Miyashita,<sup>3,4</sup> Sayaka Dantsuji,<sup>4</sup> Hiroataka Murase,<sup>1,2</sup> Hirohide Saito,<sup>3</sup> Fumi Nagatsugi<sup>1,2</sup>

Recent studies have discovered that RNA plays a broad of important biological roles and can be a new druggable target. However, it is still challenging to discover selective binders for target RNAs. Therefore, it is desired to develop novel molecular probes to discover new RNA-binding small molecules. In this study, through the conjugation between G-clamp, which was found by our group<sup>1,2</sup>, and thiazole orange (TO), which possesses light-up property, we developed novel fluorogenic probes (Fig. 1). Their fluorogenic properties and RNA-binding selectivity were evaluated to demonstrate that the probes provide the light-up property of TO and retain the RNA-binding selectivity of G-clamp. Next, we performed screenings for RNA-binding small molecules with our probe or a well-known probe, providing distinct hit compounds between them.

**Keywords :** RNA-binding small molecule, RNA-binding molecular probe, FID assay, Screening

近年、RNA が様々な生命機能の調節に重要な役割を果たしていることが明らかになってきており、新たな創薬標的として注目されている。しかし標的 RNA に選択的に結合する分子の創出は難しく、RNA 結合性分子を探索可能な新たな分子プローブの開発が望まれている。そこで本研究では、当研究室で見出された RNA 結合性分子 G-clamp<sup>1,2</sup>にライトアップ機能を持つチアゾールオレンジ (TO) を繋げることで新規分子プローブを開発し、その蛍光特性と RNA 結合選択性を評価した (Fig. 1)。その結果、TO の蛍光特性を持ち、かつ G-clamp の RNA 結合選択性を維持していることを確認できた。次に新規プローブ、及び既存のプローブを用いて RNA 結合性低分子の探索を行い、異なるヒット化合物が得られることを見出した。

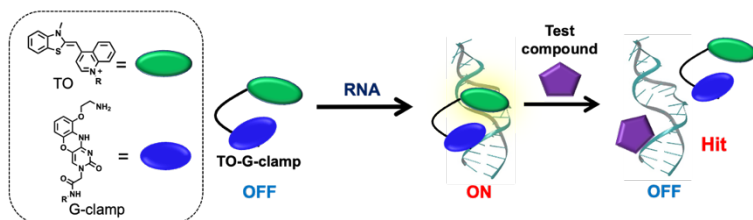


Fig. 1 今回設計した TO-G-clamp と RNA 結合分子探索法の模式図

1) H. Murase, F. Nagatsugi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 1320.

2) R. Nagasawa<sup>#</sup>, K. Onizuka<sup>##</sup>, K.R. Komatsu<sup>#</sup>, E. Miyashita, H. Murase, K. Ojima, S. Ishikawa, M. Ozawa, H. Saito<sup>\*</sup>, and F. Nagatsugi<sup>\*</sup>, *Commun. Chem.*, **2024**, 7, 98.