

グアニン四重鎖(G4)に結合する新規大環状ピリドンペンタマーの開発

(千葉大院理) ○鶴澤 秀晃・磯部 えみな・荒井 孝義・飯田 圭介

Novel macrocyclic pyridine pentamers that bind to G-quadruplex (G4) (*Graduate School of Science, Chiba University*) ○Hideaki Uzawa, Emina Isobe, Takayoshi Arai, Keisuke Iida

G quadruplex (G4) is one of the higher-order structures formed in guanine-rich nucleic acid sequences. G4-forming motifs are prevalent throughout the genome, and G4 has been reported to play important roles in gene expression, including DNA replication, transcription, and translation ¹⁾. Since compounds that bind selectively to G4 (G4 ligands) can modulate biological functions by stabilizing this structure, they are attracting attention as drug discovery targets. In this study, we focused on macrocyclic pyridone pentamers, which have been reported to exhibit high planarity and high affinity for metal ions ²⁾. By introducing amino or hydroxy groups into the side chains of these compounds, their activity as a G4 ligand can be expected due to improved water solubility and increased electrostatic interaction with nucleic acids. Therefore, the amino and hydroxy substituted **L1** and **L2** were developed as the novel G4 ligands and evaluated their interaction with G4. FRET melting assay revealed that **L1** and **L2** have high G4-selective stabilizing ability.

Keywords : G-quadruplex; G4; G4 ligand; Chemical biology; Nucleic acid

グアニン四重鎖 (G4) は、グアニン豊富な核酸配列において形成される特殊な高次構造である。G4はゲノム上の広範な部位に存在し、複製・転写・翻訳など遺伝子発現に関わる重要な役割を担うことが報告されている ¹⁾。G4を選択的に認識して結合する化合物 (G4リガンド) は、その構造を安定化することで生体機能の発現を調節し得ることから、創薬ターゲットとして注目されている。本研究では、高い平面性を有し金属イオンに対して高い親和性を有することが報告されている大環状ピリドンペンタマーに着目した ²⁾。当該化合物の側鎖にアミノ基やヒドロキシ基を導入することで水溶性向上や核酸との静電相互作用の増大によってG4リガンドとしての活性が期待できる。そこで、実際に**L1**、**L2**を合成し、G4との相互作用を評価した。FRET融解実験の結果、**L1**、**L2**は、ともにG4に対して選択的かつ高い安定化能を有することが明らかになった。

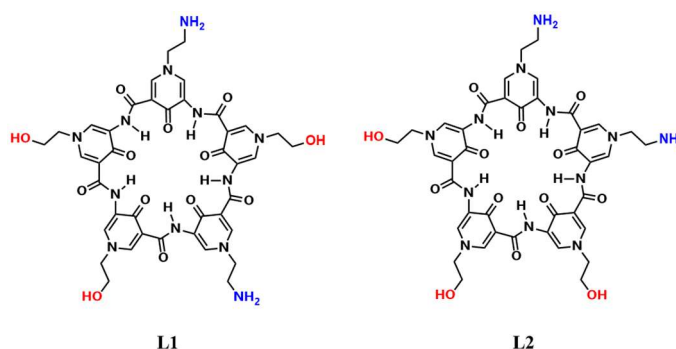


Fig 1. Structure of G4 ligands

- 1) D. Varshney, J. Spiegel, K. Zyner, D. Tannahill, S. Balasubramanian, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2020**, 21, 459-474.
- 2) Z. Du, C. Ren, R. Ye, J. Shen, V. Maurizot, Y. Lu, J. Wang, H. Zeng, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12488-12490.