



脱塩基部位を持つ2本鎖DNAを選択的にアルキル化する新規プローブの開発

Development of new alkylating probes for targeting double-stranded DNA containing an abasic-site

丹野宏亮、山田研、佐藤憲大、佐々木欣宏、鬼塚和光、永次史（東北大学・多元研）

[研究背景]近年の研究の進展に伴い、核酸は配列情報だけでなく、形成する高次構造が遺伝子発現制御機構において重要な役割を持つことが明らかとなっており、これらの構造に結合する分子が多数報告されている。当研究室では高次構造のモデル構造として脱塩基部位を持つ2本鎖DNAを設定し、脱塩基部位の向いのチミンを選択的にアルキル化するプローブを開発している¹⁾。本研究ではこの結果に基づき、更なる反応性、選択性の向上を目指しHoechst-BzPy (**1**)を設計した。**1**の反応性部位であるビニル基は共役したカルボニル基を有しており、反応性の向上を期待した。さらに、**1**はベンゼン環に様々な置換基を導入できるため、反応性制御、及び機能拡張が可能であると考えられる。今回、種々の置換基を導入したHoechst-BzPy(**1**)を合成し、脱塩基部位を持つ2本鎖DNAに対する反応性を評価した。(図1)。**[結果]** 下記スキームに従い無置換、及び置換基として6位、7位にCl及びOMeを導入した各反応性塩基部位を合成し、別途合成したヘキスト部位とカップリングすることで、ビニル基をSMe基で保護したプローブを合成した

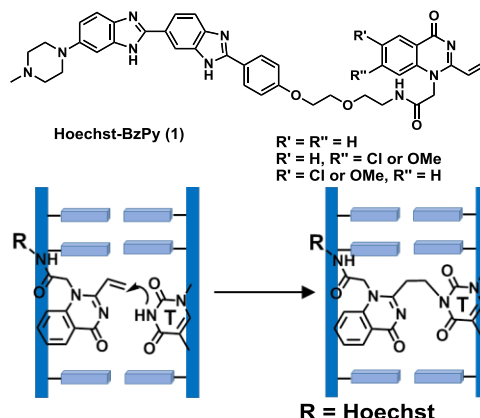
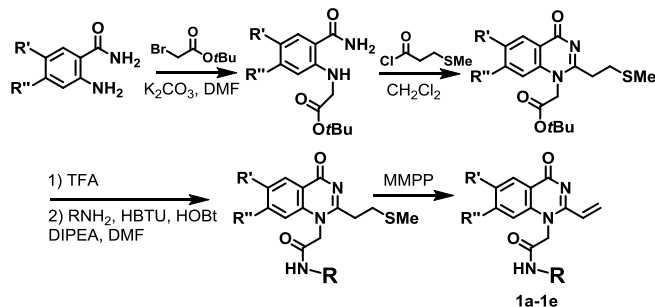


図1. Hoechst-BzPyの反応機構

(Scheme 1)。MMPP酸化によってビニル基を再生し、脱塩基部位の向いに異なる塩基を持つ2本鎖DNAに対する反応性を評価した。その結果、いずれのプローブも脱塩基部位の向かいのチミンに対して24時間で80%を超える高い反応性を示すことがわかった。10時間後のアルキル化収率を比較した結果、置換基導入による反応収率の違いはほとんど観測されなかった(図2)。本発表ではこれらの結果について詳細を報告する。



Scheme 1. Hoechst-BzPyの合成

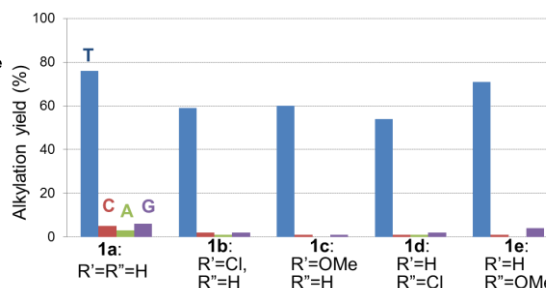


図2. 10時間後のアルキル化収率

<参考文献>

1) N. Sato, G. Tsuji, Y. Sasaki, A. Usami, T. Moki, K. Omizuka, K. Yamada and F. Nagatsugi, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14885-14888

発表者紹介

氏名 丹野宏亮 (たんのこうすけ)
 所属 東北大学大学院 多元物質科学研究所
 学年 修士課程二年
 研究室 生命機能分子合成化学研究分野 永次研究室

