

グリコシル化を鍵反応とした架橋反応性を有する ピリミジン誘導体の合成と評価

東北大学多元物質科学研究所

○草野 修平、萩原 伸也、永次 史

<序>

これまで、遺伝子発現を制御する方法としてオリゴヌクレオチド(ODN)を用いる方法が盛んに検討されてきた。中でも、相補鎖と共有結合を形成する架橋分子を組み込んだODNは、標的遺伝子に対して安定な複合体を

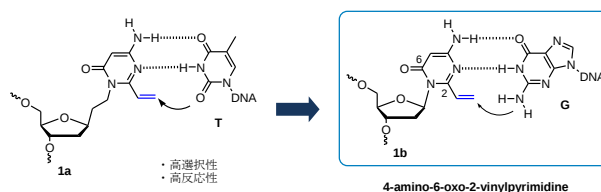


Fig. 1 架橋性核酸塩基 **1a** および **1b** の構造

形成するため、効率的な遺伝子発現制御が可能であると期待される。当研究室ではその一つとして**1a**を報告している¹⁾。**1a**を組み込んだODNは中性条件下、標的DNA及びRNAのチミン(ウラシル)に対して非常に効率的に反応する。これらの結果は**1a**の反応性塩基部分が標的塩基のチミンに対し塩基対を形成し、反応点が近接することで反応したことを示唆している(Fig. 1)。この結果に基づき、新たに反応性塩基を糖部に直接結合した**1b**の合成を検討した。**1b**はチミンよりグアニンに対して安定な塩基対を形成し、グアニンとの架橋反応が進行すると期待される(Fig. 1)。本発表では**1b**及びその類縁体の合成と評価について報告する。

<結果>

これまで当研究室で、塩基部と糖部のグリコシル化反応による**1b**の合成が試みられたが、合成には至っていない。今回、分子内グリコシル化反応による**1b**の合成を検討したが、目的物は得られなかった。これは**1b**の塩基部分2位と6位に置換基を持ち、リボース骨格と立体反発を生じるためだと考えられる。そこで**1b**の類縁体として(3S)-5-Dihydroxypentylを導入した**2**を設計した(Fig. 2)。**2**はバックボーンから塩基までの炭素数がリボース骨格と同じであり、グアニンに対し**1b**と類似の塩基対を形成し、グアニンに対して架橋反応が進行すると期待した。**2**を組み込んだODN(**3**)を合成し、架橋反応を検討したところ、中性条件下、相補的な位置にグアニンを持つRNAに対する架橋反応が進行した(Fig. 3)。本発表ではこれらの詳細について報告する。

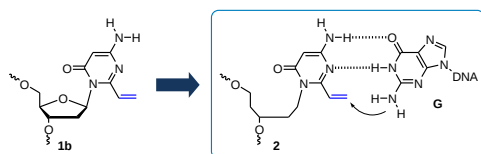


Fig. 2 **1b** 類縁体 **2** の分子設計

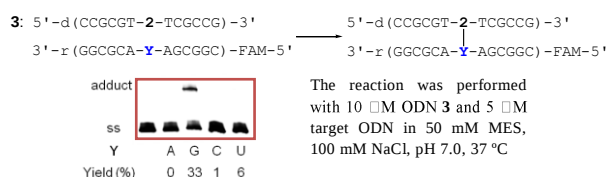


Fig. 3 ODN **3** の RNA との架橋反応

1) Nagatsugi, F. et al. Chem. Commun. 2009, 42, 6463