

擬天然ペプチドの創製研究
Development of pseudo-natural peptides

京都大学大学院理学研究科化学専攻 生物化学研究室 大賀 充陽

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、擬天然ペプチドの標的に対する結合様式に関する考察を行った。天然には、Netropsin、Distamycin といった抗生物質が存在し、アデニン-チミン(A-T)塩基対が豊富な DNA 領域において、右巻き二重らせん構造の副溝に結合する。この天然物を模して設計されたのがピロールイミダゾールポリアミド(略称 PIP)であり、*N*-methyl imidazole というユニットの導入によって A-T 塩基対のみならずグアニン-シトシン(G-C)塩基対の認識も可能である。本研究では、任意に選択した DNA 配列に結合するよう設計できる PIP を用い、以下2つのテーマについて取り組んだ。

テーマ1. グアニン四重鎖構造を配列選択的に認識するハイブリッド化合物の開発

DNA は右巻き二重らせん構造を取ることが一般的だが、特殊な配列や環境下においてはグアニン四重鎖構造(略称 G4)とよばれる二次構造を形成する。G4 はがん関連遺伝子の転写を制御しているため、治療薬のターゲットとして様々な G4 結合分子が開発されてきた。しかし、ゲノム中における G4 の数の多さと個々の構造類似性から、G4 結合分子の改変により選択性を求めるには無理がある。そこで G4 のみならず、G4 に近接する DNA 領域を認識することが選択性の獲得に必要であると考え、G4 結合分子に PIP を導入した化合物(以下ハイブリッド化合物)を設計した。設計したハイブリッド化合物の結合様式に対する知見を得るため、既報の結晶構造および NMR 構造を基に、「G4-二本鎖 DNA とハイブリッド化合物の複合体」モデルを作成し、Discovery studio によって構造最適化を行った。この検証により、①PIP による認識部位は G4 形成配列から2塩基対以上離れた方が好ましいということ、②G4 と二本鎖の間に G4 結合分子が挿入される形で結合する様式が安定であることが示唆された。

テーマ2. CGG 反復 DNA 配列を標的とした PIP による病原性 RNA の転写抑制

ゲノム中には「CGG」の3塩基対から成る反復配列が存在し、複製の過程で異常に伸長することが知られる。異常伸長した反復配列から転写される RNA は毒性を持ち神経変性疾患の原因となるため、該当領域に結合する PIP を設計し、病原性 RNA の転写抑制を試みた。転写抑制が確認できた PIP について、Discovery studio による構造最適化を行い、折り返し部分に相当するユニットが標的配列への結合を妨げている可能性を検討した。今後、該当部位が異なる様々な構造の PIP について実施し、改良を行う予定である。

発表論文(謝辞なし) Ooga, M. *et. al. Chem. Commun.* **2024**, 60, 8744.