

28M-pm23S

2',4'-BNA/LNA-プリン塩基類縁体の二重鎖形成能に及ぼす二面角 χ の影響

○原 孝志¹, 兒玉 哲也², 竹垣 裕美¹, 森廣 邦彦¹, 伊藤 浩介¹, 小比賀 聡¹
(¹阪大院薬, ²名大院創薬)

【目的】我々の研究室では、優れた二重鎖形成能をもつ人工核酸 2',4'-BNA/LNA の類縁体を種々合成し、新規核酸素材としての有用性を評価してきた。その中で最近、化合物 **1** はシトシン塩基と選択的な塩基対を形成するにもかかわらず DNA に対する二重鎖安定性をデオキシグアノシンより低下させることを明らかにした。我々は、この原因が核酸塩基部 8 位窒素原子と 4 位酸素原子の静電反発によりグリコシド結合周りの二面角 (χ) がグアニン塩基を持つ他の核酸類と比べ変化していることにあること考え、8 位窒素原子が二面角 (χ) や二重鎖形成能に与える影響を評価することとした。

【方法】8 位に窒素原子がなく静電反発が軽減される化合物 **2** と、アデノシン類縁体 **3** と **4** を新たに合成する。また、各化合物を導入したオリゴ核酸の DNA および RNA に対する二重鎖形成能を熱力学的パラメータの算出によって評価し、塩基部 8 位原子が二面角 (χ) に対して与える影響を考察する。化合物 **2** に関しては複雑な高次構造形成の抑制効果を評価する。

【結果及び考察】化合物 **1-4** の合成を達成し、二重鎖形成能を評価した。二面角 (χ) が BNA-G,A に近い化合物 **2,4** は化合物 **1,3** と比べ遥かに高い二重鎖形成能を示し、その形成能は BNA-G,A と同程度であった。これは二面角 (χ) が二重鎖形成に対して影響を与えている事を強く示唆している。更に Hoogsteen 型の水素結合が禁止されている化合物 **1,2** は、グアニンが豊富なオリゴ核酸で問題となる複雑な高次構造形成の抑制効果を示し、核酸素材の適用範囲拡大への有用性が示された。

