

DNA 配列を選択的に認識するポリアミドの設計とその応用

森 美穂子

DNA-タンパク質相互作用は様々な生体機能の調節に大きくかかわっている。今回紹介する論文の筆者である Dervan の研究グループは、DNA-タンパク質相互作用を調節するような分子の創製を目的とし、DNA 鎖を形成する塩基の種類をきちんと認識して結合するポリアミド化合物を設計・合成してその DNA 結合能を評価してきた。しかし、それら合成分子は核への取り込みが悪く、*in vivo* での実験を進めることができなかった。これを克服するために、最近筆者らは蛍光標識をつけた類縁化合物ライブラリーを作成し、網羅的に各種細胞での核への取り込みを観察して、核へ取り込まれやすい構造を明らかにした。現在では最適化した構造のポリアミド分子を用いて、細胞レベルでの評価研究を行っている。本論文ではその評価研究の一つ、hypoxia induced factor (HIF) 分子を標的として、HIF の標的 DNA 領域に結合するように設計したポリアミド化合物と、阻害活性が既に報告されている天然化合物 echinomycin、および siRNA との比較を行った結果についてを報告している。

紹介論文

Modulating Hypoxia-Inducible Transcription by Disrupting the HIF-1-DNA Interface
Nickols, N. G., et al. & Dervan, P. B*. (California Institute of Technology, CA)
ACS Chemical Biology, **2** (8), 561-571 (2007)

要旨

Hypoxia inducible factor (HIF-1)による転写の調節は、腫瘍の血管新生や転移の過程のみならず、細胞死の経路や通常の生理的な過程にも関与する。この HIF-1 シグナリングの複雑さを考えると、経路全体よりも、ある HIF-1 effector を標的とするほうが好都合だと考えられる。そこで、HIF-1-DNA 間の結合を阻害する三つの分子、(1) hypoxia-response element を標的とするポリアミド、(2) HIF-1 α を標的とした siRNA、(3) やや選択性は乏しいが、ポリアミドのように DNA に結合する天然物である echinomycin、の genome-wide effect を比較した。ポリアミドは、その結合部位配向性に密接に関係のある hypoxia-induced genes に影響を及ぼした。一方 HIF-1 α siRNA と echinomycin はそれぞれ hypoxia により誘導されるほとんどの遺伝子の発現に影響を及ぼした。

参考論文

(1) Recognition of the DNA minor groove by pyrrole-imidazole polyamides
Dervan, P. B. & Edelson, B. S. (California Institute of Technology, CA)
Curr. Opin. Struct. Biol., **13**, 284-299 (2003)