

筋ジストロフィーの毒性 CUG RNA リピート伸長の小分子による認識

近藤恭光

スクリプス研究所の Prof. Matthew D Disney から共同研究の話があり、彼らの研究内容を理解するために最近の彼らの論文について紹介する。RNA は細胞内において様々な機能を有しており、反応を触媒したり、遺伝子発現を制御したり、タンパク質をコードしたりと必須の役割を担っている。それゆえ、RNA を創薬の標的として興味を持たれているが、標的とする RNA を選択的に認識する小分子化合物を開発することは非常に難しい問題であった。どのような小分子化合物がどういう配列の RNA を標的にしているか理解するために、RNA-小分子化合物の相互作用の膨大なデータセットが必要である。彼らは、ケミカルスペースと RNA スペースの両方を同時にスクリーニングすることができるマイクロアレイプラットフォームを開発し、そのデータベースを作った。この論文では、そのデータを利用して、筋ジストロフィーの成人発症型の筋強直性ジストロフィーの原因である CUG RNA リピートに結合し、その機能を特異的に阻害する小分子化合物を開発した。

紹介論文

Precise small-molecule recognition of a toxic CUG RNA repeat expansion

Rzuczek SG, Colgan LA, Nakai Y, Cameron MD, Furling D, Yasuda R, Disney MD.

(Department of Chemistry and Neuroscience, The Scripps Research Institute, Florida, USA, MAX Planck Florida Institute for Neuroscience, Florida, USA)

Nature Chemical Biology **13**, 188-193 (2017).

要旨

Excluding the ribosome and riboswitches, developing small molecules that selectively target RNA is a longstanding problem in chemical biology. A typical cellular RNA is difficult to target because it has little tertiary, but abundant secondary structure. We designed allele-selective compounds that target such an RNA, the toxic noncoding repeat expansion (r(CUG)^{exp}) that causes myotonic dystrophy type 1 (DM1). We developed several strategies to generate allele-selective small molecules, including non-covalent binding, covalent binding, cleavage and on-site probe synthesis. Covalent binding and cleavage enabled target profiling in cells derived from individuals with DM1, showing precise recognition of r(CUG)^{exp}. In the on-site probe synthesis approach, small molecules bound adjacent sites in r(CUG)^{exp} and reacted to afford picomolar inhibitors via a proximity-based click reaction only in DM1-affected cells. We expanded this approach to image r(CUG)^{exp} in its natural context.

参考論文

Methods to enable the design of bioactive small molecules targeting RNA.

Disney MD, Yildirim I, Childs-Disney JL.

Org Biomol Chem. **12**,1029-1039 (2014).