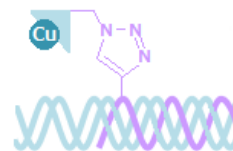


クリックケミストリー

Click chemistry - Azide-Alkyne Cycloaddition -

Triplex-Forming Oligonucleotide that sequence-specifically recognises duplex DNA

A chemistry-based DNA-cleavage system comprising an artificial metallo-nuclease (AMN) that oxidatively cuts DNA, and a triplex-forming oligonucleotide (TFO) that sequence-specifically recognises duplex DNA.



核酸を標的とした治療法として、真っ先に思い浮かぶのはどのような手段でしょうか。アンチセンスオリゴヌクレオチドや siRNA は、ターゲットとなる RNA を特異的に分解したりスプライシングを制御したりすることで、タンパク質への翻訳をコントロールします。また核酸アプタマーは、タンパク質などの標的分子に構造相補的に結合してその機能を阻害します。これらの核酸医薬は、根本的な遺伝暗号を変更しないので、その効果は一過性のものです。これら核酸医薬に対して、今回ご紹介する論文で登場するアンチジーン核酸は、二重鎖 DNA を標的とした遺伝子改変技術です。

▶ Development of Gene-Targeted Polypyridyl Triplex-Forming Oligonucleotide Hybrids 遺伝子を標的とした Polypyridyl 三重鎖形成オリゴヌクレオチドハイブリッドの開発

金属で構成される切断ユニットとガイドとなるオリゴヌクレオチドをクリックケミストリーにより直接配位させた、二重鎖 DNA 切断システムの開発について報告しています。切断ユニットは、エンドヌクレアーゼの切断機構を模倣した Cu(II) による人工金属ヌクレアーゼ (AMN) で、アジド修飾されており、DNA を酸化的に切断すると述べられています。そして、二重鎖 DNA を配列特異的に認識する三重鎖形成オリゴヌクレオチド (TFO) は、アルキン修飾されており、Hoogsteen 塩基対形成により長い DNA 領域を特異的に認識するようにプログラムできるとしています。ここで実施されたアプローチにより、金属イオンの解離に伴う安定性の低さや標的選択性の低さが克服でき、DNA 三重鎖が安定化できたとしています。さらに TFO 鎖を SPAAC (歪み促進型付加環化) アルキンで修飾し、チアゾールオレンジインターカラーターでエンジニアリングすることで、三重鎖の安定化と DNA 切断の強化が実証されたことにも言及しています。

将来、ホスホロチオエート化や 2'-O メチル、Inverted dT を併用することで、細胞への取り込み増加、エンドヌクレアーゼやエキソヌクレアーゼに対する安定性が向上できる可能性も、筆者らは示唆しています。

Zuin Fantoni, Nicolo, et al. "Development of Gene-Targeted Polypyridyl Triplex-Forming Oligonucleotide Hybrids." *ChemBioChem* 21.24 (2020): 3563-3574.

そのオリゴ合成、承ります！

文献のアプリケーションには、日本遺伝子研究所のオリゴヌクレオチドをお勧めします！

日本遺伝子研究所では、クリックケミストリー-Huisgen 反応用の修飾オリゴ DNA、RNA 合成を承っております。ホスホロチオエート化や 2'-O メチル、Inverted dT も合成可能です。

CuAAC

- ▶アジド(-N₃)修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶アルキン(-C≡CH)修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶2'-O-プロパルギル (rA,rG,rC,rU) 修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶3'-O-プロパルギル (rA,rG,rC,rU) 修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶C8 アルキン (オクタジニル) (dA,dC,dT) 修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶エチニル (dA,dU) 修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶エチニル dSpacer 修飾オリゴ DNA・RNA

SPAAC

- ▶ジベンゾシクロオクチン(DBCO:dibenzocyclooctyl)修飾オリゴ DNA・RNA
- ▶ビスクロノニン(BCN:bicyclo[6.1.0]nonyne)修飾オリゴ DNA・RNA

各種ラインナップについて、様々なリンカータイプを取り揃えております。ご希望のリンカーがない場合でも、使用する試薬の変更や、スペーサー修飾等を用いてカスタムすることで解決できる場合もありますので、是非一度、ご相談ください。

クリックケミストリー修飾について

⇒[詳細はこちら](#)

ホスホロチオエート化、2'-O メチルについて

⇒[詳細はこちら](#)

DNA・RNA 修飾一覧

⇒[詳細はこちら](#)