

化合物アレイを利用した RNA インターナルループとリガンドの相互作用解析

近藤恭光

RNA はさまざまな機能を与える複雑な 3 次構造を形作っている。例えば、RNA は反応を触媒したり、遺伝子発現を制御したり、たんぱく質をコードしたりと生物において必須の役割を担っている。それゆえに、RNA は薬やバイオプローブを開発するための興味深い重要なターゲットである。しかしながら、合理的な設計を容易にするような RNA-リガンドの相互作用の情報が少ないために、十分に活用されていないターゲットでもある。どのように小分子が RNA を標的にしているか理解するためには、RNA-リガンド相互作用の膨大なデータセットが必要である。今回は、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、4 種のアミノグリコシドと 4096 種の RNA インターナルループモチーフとの相互作用を同時に解析した論文を紹介する。

紹介論文

A small molecule microarray platform to select RNA internal loop-ligand interactions

J. L. Childs-Disney, M. Wu, A. Pushechnikov, O. Aminova, & M. D. Disney (Department of Chemistry and Center of Excellence in Bioinformatics and Life Sciences, University at Buffalo)
ACS Chemical Biology, **2** (11), 745-754 (2007)

要旨

RNA モチーフ-リガンド相互作用を解析するために、RNA スペースとケミカルスペースの両方を同時にスクリーニングできるマイクロアレイプラットフォームの開発について報告している。この方法は、azide 基を持ったアガローススライドに、Huisgen dipolar cycloaddition 反応を介してリガンドを結合させ、このアレイ上で RNA モチーフライブラリーを結合反応させ、リガンドと相互作用した RNA をアレイ表面上から回収し、RNA モチーフを同定する。このプラットフォームを使い、6' -N⁵-hexynoate kanamycin A に結合する RNA インターナルループを同定した。選び出されたインターナルループは、ループのサイズに依存せず、シトシンと相対するアデニンを持っていることが共通してみられた。この方法では、複数のセレクションを同じアレイ表面上で並行して行うことができ、それを実証するために、シングルアレイ上で、4096 種の RNA インターナルループライブラリーから、4 つのアミノグリコシドに結合する RNA インターナルループをそれぞれ選別した。この実験は、16,384 (4 アミノグリコシド x 4096 RNA ライブラリー) の相互作用を探索したことになる。この研究は、RNA-リガンド相互作用の理解を高めるために、ケミカルスペースと RNA スペースの両方をパラレルにスクリーニングできるようにし、ここから得られた情報は、RNA を標的とする小分子の合理的な設計を容易にする。

参考論文

Aminoglycoside-induced reduction in nucleotide mobility at the ribosomal RNA A-site as a potentially key determinant of antibacterial activity

M. Kaul, C. M. Barbieri, & D. S. Pilch (University of Medicine and Dentistry of New Jersey)
J. Am. Chem. Soc., **128**, 1261-1271 (2006)

RNA sequence determinants for aminoglycoside binding to an A-site rRNA model oligonucleotide
M. I. Recht, D. Fourmy, S. C. Blanchard, K. D. Dahlquist, & J. D. Puglisi (University of California)

J. Mol. Biol., **262**, 421-436 (1996)