

GS02-5 細胞内ヒストンアシル化を志向した化学触媒の開発

○藤原 侑亮¹, 山次 健三¹, 川島 茂裕¹, 金井 求¹

¹東大院薬

ヒストンの翻訳後修飾は酵素によって調節され、遺伝子発現を制御する。当研究室では、ヒストンの翻訳後修飾を自在に導入できるような化学触媒の開発を進めており、内在性チオエステルであるアシル-CoAを活性化し、近傍のリジン残基を選択的にアシル化できる触媒 DMAP-SH (DSH) を報告した。DSH にヒストン結合ペプチド LANA を結合させることで、*in vitro* の系において LANA 結合部位近傍のヒストン H2B の 120 番目のリジン残基 (H2BK120) 選択的にアシル化を導入することに成功している。しかし、生細胞内において本触媒は、天然アミノ酸で構成されたペプチド LANA が分解され、触媒として機能しないという問題点があった。

そこで我々は、細胞内でヒストンアシル化反応を行うことを目指し、LANA-DSH に化学修飾をほどこし安定化することとした。ペプチドを安定化させる報告のあるポリエチレングリコール (PEG) に注目し、安定性を確保するため、PEG 鎖を 3 本持ったモジュールを作成し、LANA ペプチドに結合させた。その結果、触媒の血清中安定性が向上することが判明した。さらに LANA の残基数、PEG 鎖の長さ、その間のリンカーを検討することで、PEG 修飾をほどこした触媒 PEG-LANA-DSH は生細胞内で安定にクロマチンに結合するようになり、H2BK120 の残基選択的なアシル化を触媒依存に促進することができた。本結果は、細胞内ヒストンアシル化による人工的な遺伝子制御に繋がる一歩であると考えられる。