

コバレントに機能する光制御型 CENP-E 阻害剤を用いた細胞分裂制御

(京工繊大¹) ○松尾 和哉¹・山岡 秀介¹・和久 友則¹・小堀 哲生¹

Control of mitotic cell division using the photoswitchable covalent inhibitor targeting CENP-E (¹*Kyoto Institute of Technology*) ○Kazuya Matsuo,¹ Shusuke Yamaoka,¹ Tomonori Waku,¹ Akio Kobori¹

During cell division, mitotic chromosomes are delivered along spindle microtubules from mitotic poles to the cell equatorial plane, which is catalyzed by a mitotic motor protein of centromere-associated protein E (CENP-E). Dysfunction of CENP-E results in the accumulation of misaligned chromosomes around mitotic poles to activate the mitotic checkpoint. Previously, we reported the reversibly photoswitchable CENP-E inhibitor based on the arylazopyrazole photoswitch¹. However, the inhibition effects in cells can be dramatically reduced by washout process and the simultaneous and continuous illumination of two different wavelength of lights is necessary for the control of local cells. To overcome these drawbacks, we develop the covalent photoswitchable CENP-E inhibitor equipped with a reactive handle of benzyl chloride. Here, we report the photoswitchability and inhibition properties in cells of the covalent photoswitchable CENP-E inhibitor.

Keywords : *Photopharmacology; Arylazopyrazole; Photoswitch; Covalent modification*

細胞分裂において、centromere-associated protein E (CENP-E) は、染色体の赤道面への移動・整列を司る。CENP-E に機能異常が生じると、染色体が赤道面にうまく整列できず、紡錘体極付近に異常に配置されることで、分裂期チェックポイントが活性化し、細胞死が誘導される。CENP-E の活性を可逆的に制御することで、分裂期染色体の動きを自在に光操作できるのではないかと着想し、arylazopyrazole 誘導体を光スイッチとして用いた光制御型 CENP-E 阻害剤を開発した¹。実際、これを用いることで、*cis-trans* 光異性化反応に応じて CENP-E 活性を制御し、染色体の動きを光操作できた。しかし、細胞系で washout 操作を行うと、CENP-E 阻害効果が大きく減弱したり、一部の細胞だけを局所的に光操作しようとする、365 nm および 510 nm の光を同時かつ持続して光照射する必要がある、複雑な光学系を要するなどの課題があった。

これらの課題に対し、光制御型阻害剤を CENP-E にコバレントに結合させることで、光制御型阻害剤が CENP-E 近傍に配置され、washout 操作後も活性制御能を維持し、かつ一度の光照射だけで狙った細胞の染色体を光操作できると考えた。そこで、CENP-E との共有結合形成部位として benzyl chloride 構造を、pyrazole 骨格に導入した新規光制御型 CENP-E 阻害剤を設計・合成した。本発表では、コバレントに機能する光制御型 CENP-E 阻害剤の光スイッチング性能や細胞系における CENP-E 阻害能の詳細に関して報告する。

References

- (1) (a) Mafy, N. N.; Matsuo, K.; Hiruma, S.; Uehara, R.; Tamaoki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1763.
(b) Matsuo, K.; Tamaoki, N. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6979.