

細胞内アセチル CoA を活性化するヒストンアセチル化触媒の開発

(東大院薬¹) ○幅崎 美涼¹・梶野 英俊¹・水本 真介¹・川島 茂裕¹・山次 健三¹・金井 求¹

Development of a histone acetylation catalyst that activates endogenous acetyl-CoA
(¹Grad. Sch. Pharm. Sci., The Univ. of Tokyo) ○Misuzu Habazaki,¹ Hidetoshi Kajino,¹ Shinsuke Mizumoto,¹ Shigehiro Kawashima,¹ Kenzo Yamatsugu,¹ Motomu Kanai¹

Post-translational modifications of histone proteins, such as lysine residue acetylation, are fundamental elements in epigenome, and regulate dynamic gene expression. Chemical approaches to modulating post-translational modifications of histones in living cells should be useful tools for elucidation and regulation of the epigenetic modifications.

Histone acetyl transferases catalyze the acetylation with acetyl-CoA as the only endogenous acetyl donor. There is, however, no chemical catalyst to do the same. Here, we developed a novel histone acetylation catalyst that can activate the low concentration (3-50 μ M) of endogenous acetyl-CoA to promote regioselective histone acetylation in living cells. The design, structure-activity relationships, and reaction mechanisms of the catalysts will be discussed.

Keywords : Protein modification; Catalyst; Acetylation; Histone; Acetyl-CoA

リジン残基のアセチル化に代表されるヒストンタンパク質の翻訳後修飾は、エピゲノムを構成することで動的な遺伝子発現の制御にかかわっている。したがって、細胞内でヒストン翻訳後修飾を化学的に導入する手法の開発は、エピジェネティック修飾の機能解明や制御に繋がることが期待される。

生体内においては、ヒストンアセチル化酵素がアセチル CoA を唯一のアセチル源として、ヒストンアセチル化を行っている。しかし、これを実現する化学触媒は報告がない。我々は、細胞内に低濃度(3-50 μ M)存在するアセチル CoA を活性化してヒストンアセチル化を行う初の化学触媒を開発した。本発表では、その触媒デザインと反応メカニズムに基づいた活性改善、ヒストンアセチル化活性について報告する。

