

エピジェネティカルな転写制御を化合物と光で調節する。

近藤恭光

‘Chemo-optical modulation of epigenetically regulated transcription’ (COMET)を紹介したいと思う。ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)を小分子化合物により阻害することにより、エピジェネティカルな転写を制御することができるが、時空間的に制御することはできない。本論文のケモオプティカルな手法で、HDACの活性を制御することができ、そのためのCOMETプローブを分子設計できることは驚きであった。分子設計したCOMETプローブは、ブルーライトの照射により、トランス-シス異性化が起こり、HDACに対して、インビトロおよび細胞において阻害活性を有するようになる。COMETプローブは将来、患部においてのみ効かせることができる新たな治療方法になるかもしれない。

紹介論文

Light-controlled modulation of gene expression by chemical optoepigenetic probes

Surya A Reis, Balaram Ghosh, et al. and Ralph Mazitschek

(Chemical Neurobiology Laboratory, Massachusetts General Hospital, Boston, Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital, Broad Institute of Harvard & Massachusetts Institute of Technology)

Nature Chemical Biology **12**, 317-323 (2016).

要旨

Epigenetic gene regulation is a dynamic process orchestrated by chromatin-modifying enzymes. Many of these master regulators exert their function through covalent modification of DNA and histone proteins. Aberrant epigenetic processes have been implicated in the pathophysiology of multiple human diseases. Small-molecule inhibitors have been essential to advancing our understanding of the underlying molecular mechanisms of epigenetic processes. However, the resolution offered by small molecules is often insufficient to manipulate epigenetic processes with high spatiotemporal control. Here we present a generalizable approach, referred to as 'chemo-optical modulation of epigenetically regulated transcription' (COMET), enabling high-resolution, optical control of epigenetic mechanisms based on photochromic inhibitors of human histone deacetylases using visible light. COMET probes may be translated into new therapeutic strategies for diseases where conditional and selective epigenome modulation is required.