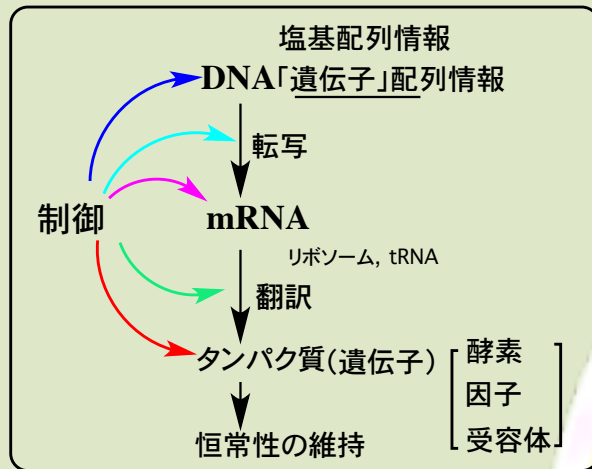


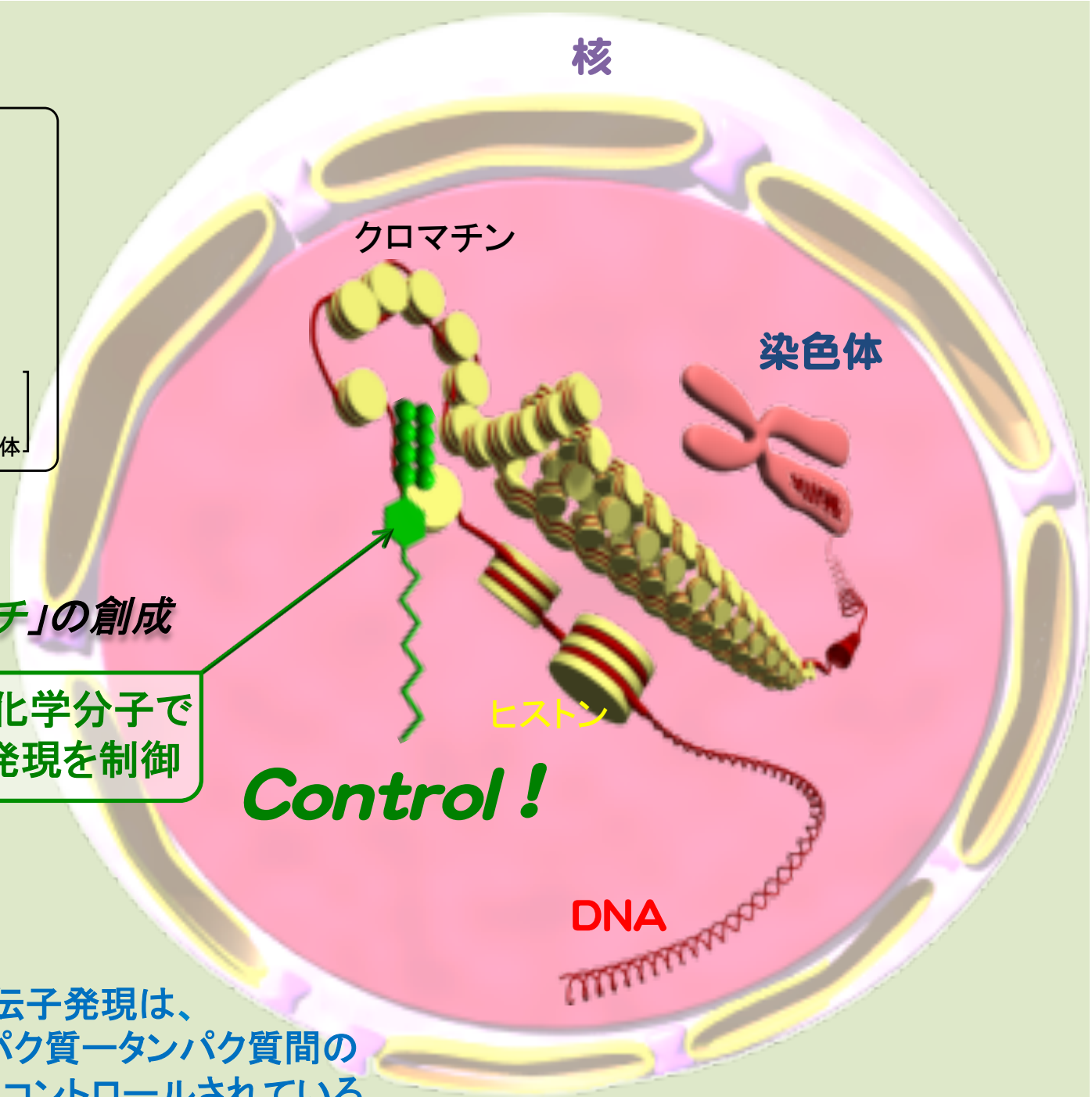
遺伝子発現



我々の研究目的:
「人工遺伝子スイッチ」の創成

DNAと結合する化学分子で
特定の遺伝子発現を制御

細胞内の遺伝子発現は、
DNA—タンパク質、タンパク質—タンパク質間の
相互作用によって正確にコントロールされている



DNA

塩基配列情報が
保存されている生体分子



B-DNA

右巻き二重らせん構造

minor groove
1.1 nm

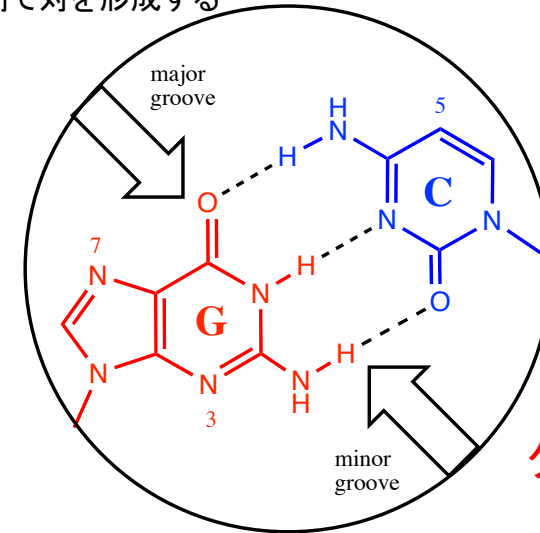
major groove
2.2 nm

base pair

2 nm

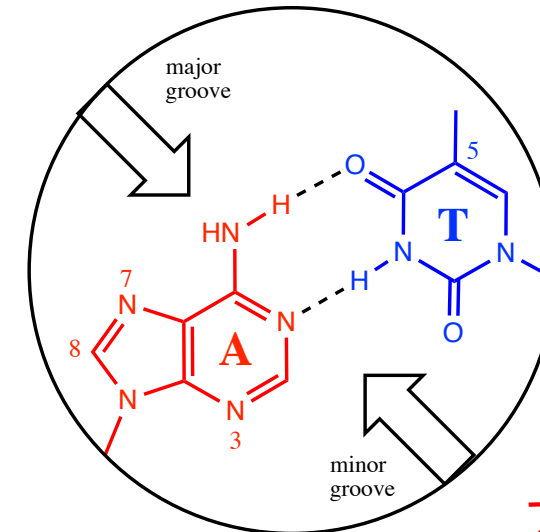
塩基対 (base pair):
A-T, G-C塩基間で対を形成する

シトシン (C)



グアニン (G)

チミン (T)



アデニン (A)

12塩基対からなる二本鎖DNA の二重らせん構造モデル

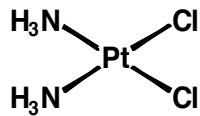
主溝 (major groove) と副溝 (minor groove) が交互に現れている

塩基対 (base pair) はらせん内部に存在している (実際に分子モデルで確認！)

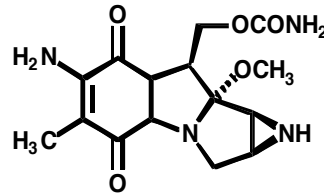
OFF スイッチ：背景

DNAを標的とする抗ガン剤：

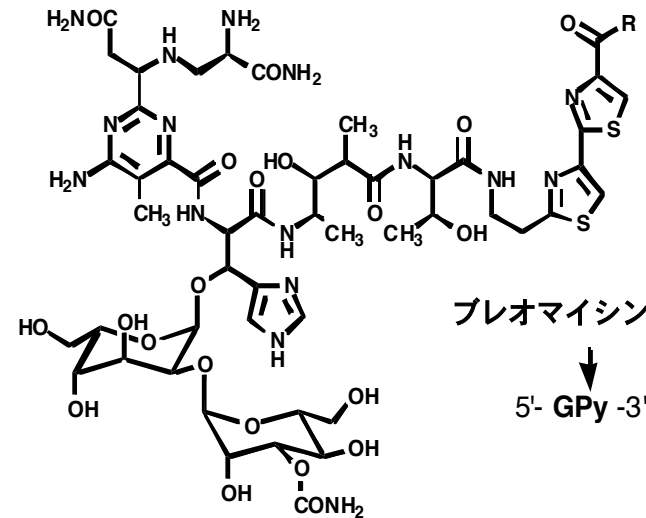
認識する塩基配列は短い



シスプラチン



マイトマイシンC



ブレオマイシン



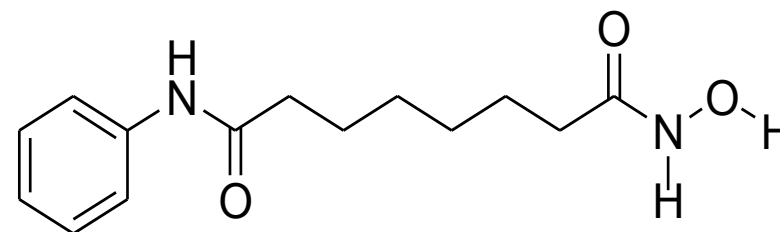
がん細胞、正常細胞の区別なく「DNA」と反応する。

多くの遺伝子配列に対して作用する問題
(低い特異性)

HAT(ヒストンアセチル化転移酵素)

CN(C)c1ccc(cc1)C(=O)[C@H](C)/C=C/C(=O)NO

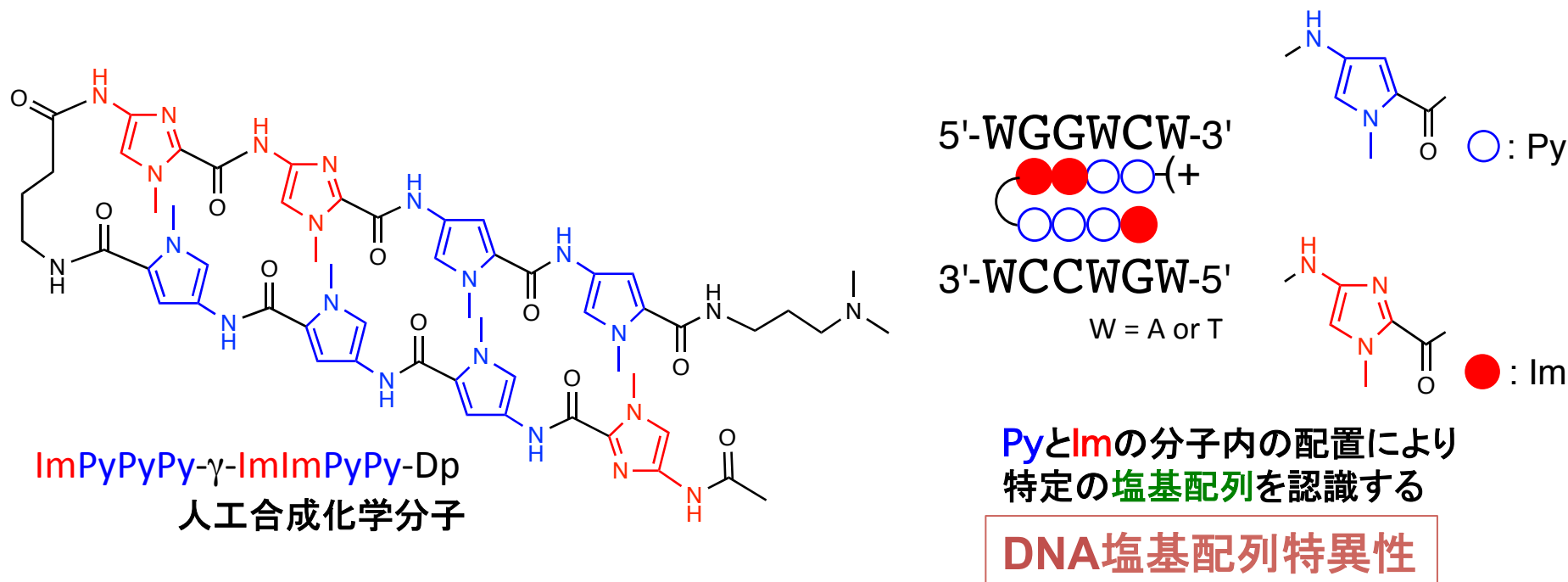
抗生物質



合成化学分子

特定の塩基配列情報を認識する化学分子

ピロール(Py)-イミダゾール(Im)ポリアミド：背景

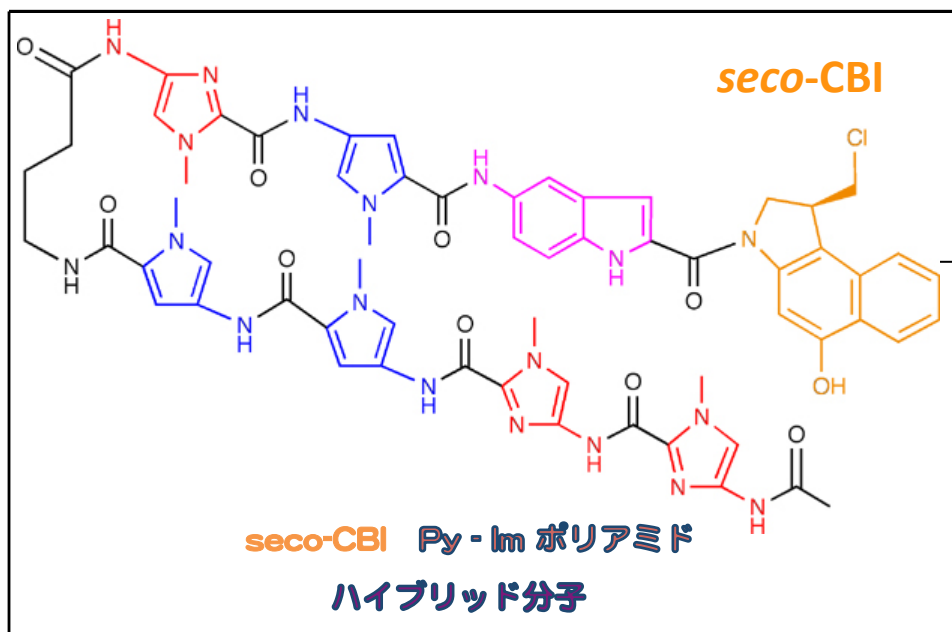


二本鎖DNAの minor groove 内に可逆的に強く結合する

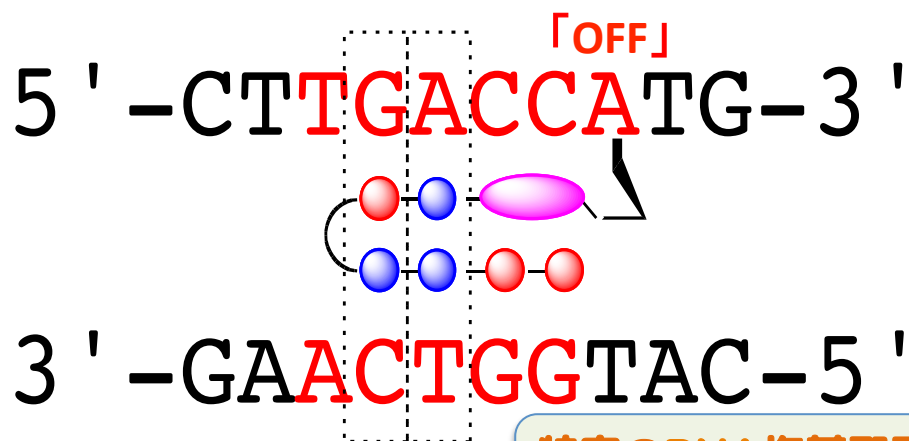
DNA結合性

Dervan, P. B.; Wemmer, D. E. *et al. Science*, **1994**, 266, 646-650.
Mrksich, M.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3325-3332.

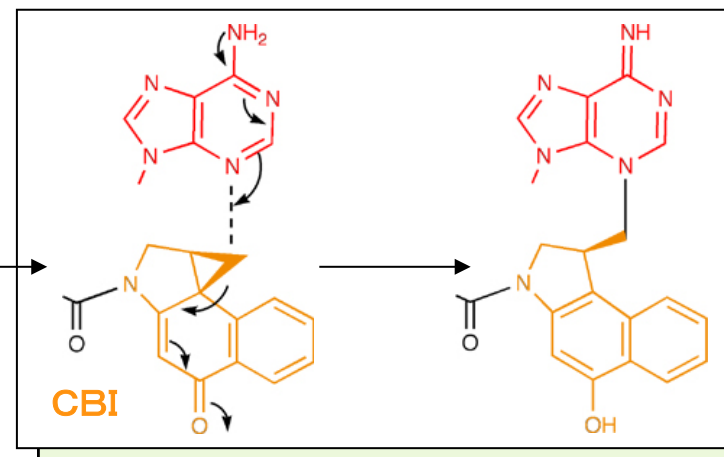
DNA塩基配列特異的 OFF スイッチ：コンセプト



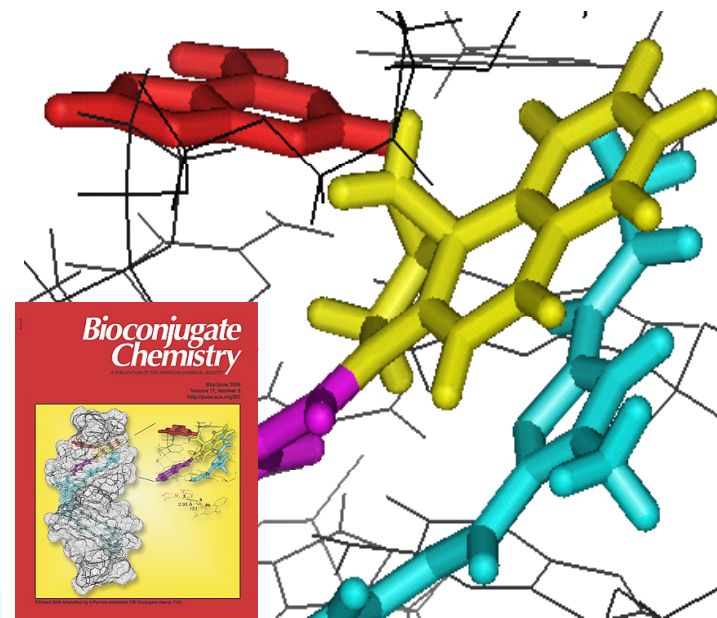
Indole : 重要なスペーサー



特定のDNA塩基配列を
認識して反応する分子

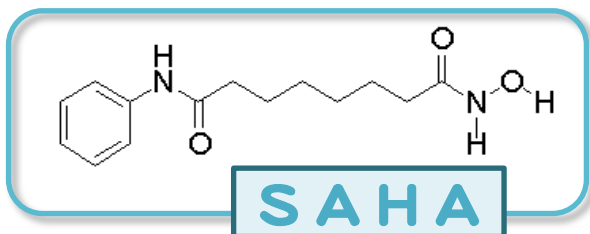


アデニン塩基と反応する



DNA塩基配列特異的 ON スイッチ：コンセプト

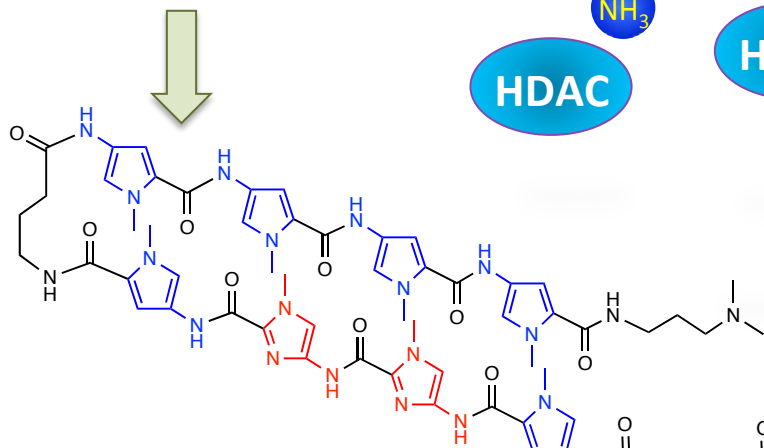
人工的にヒストンのアセチル化をコントロールする



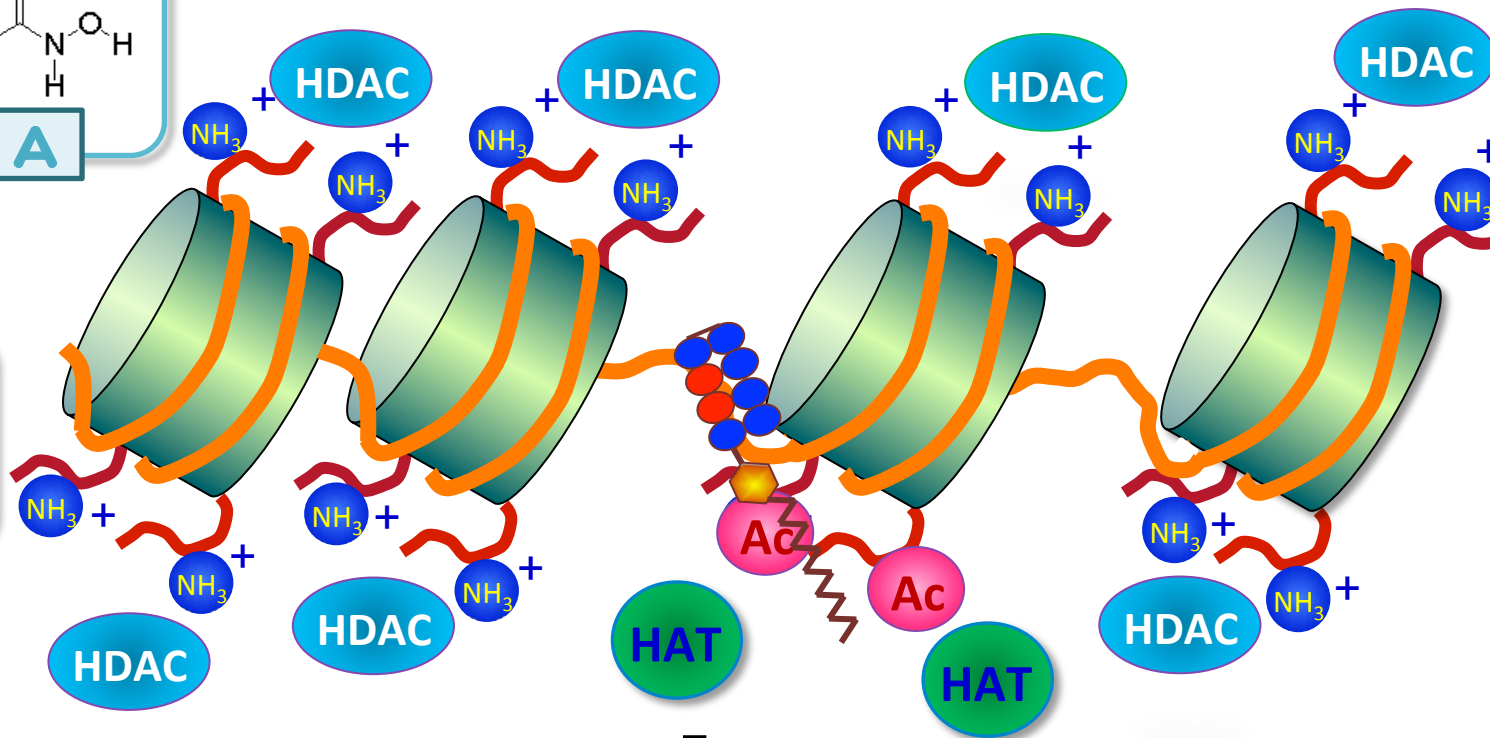
HDAC阻害剤

+

Py - Im ポリアミド



SAHA Py-Irn ポリアミド
ハイブリッド分子



特異的に特定の
遺伝子発現を活性化
「ON」

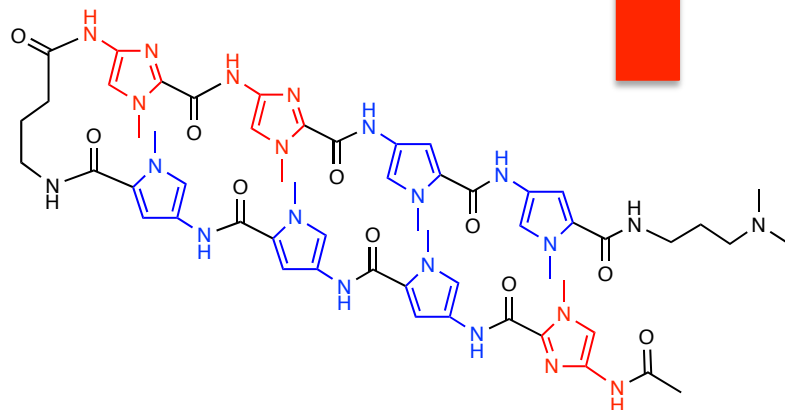
ハイブリッドデザイン

+DNAとの反応性



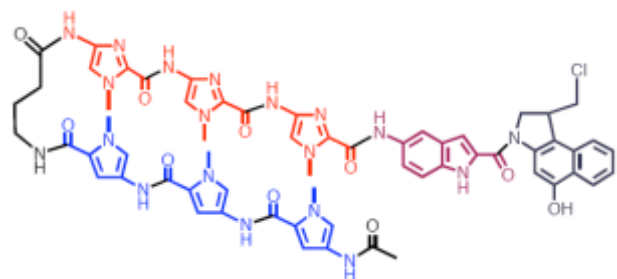
DNA塩基配列特異的
OFF スイッチ

特定の遺伝子発現を抑制する



DNA塩基配列特異的 OFF スイッチ：研究

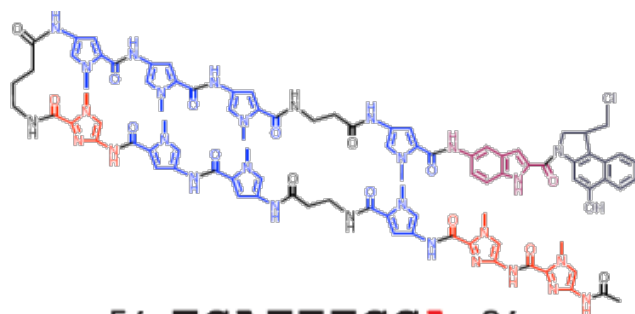
Recognition Sequence and Motif



5'-AGGGTTA-3'

3'-TCCCAAT-5'

J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12162-12168



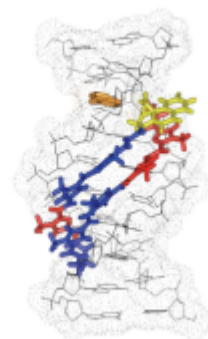
5'-TCATTTCC-3'

3'-AGTAAAGGT-5'

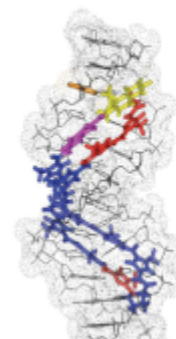
Bioconjugate Chem. 2006, 17, 715-720



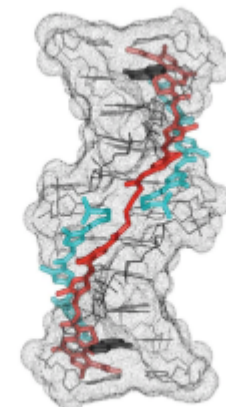
Hairpin (5bp) 1999



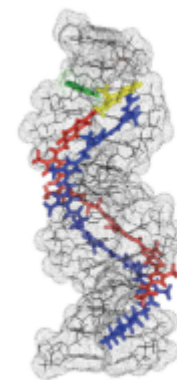
Hairpin (6bp) 2002



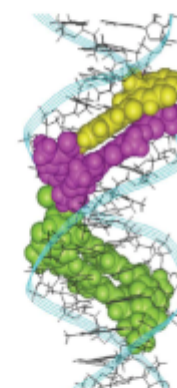
Hairpin (9bp) 2006



Crosslinker (9bp) 2003



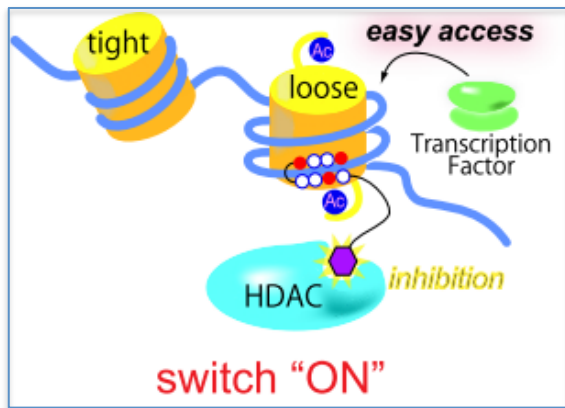
Heterodimer (10bp) 2007



Tandem Hairpin (10bp) 2008

現在、10塩基対の長さの配列を認識して反応する
Py-Imポリアミドの合成に成功している

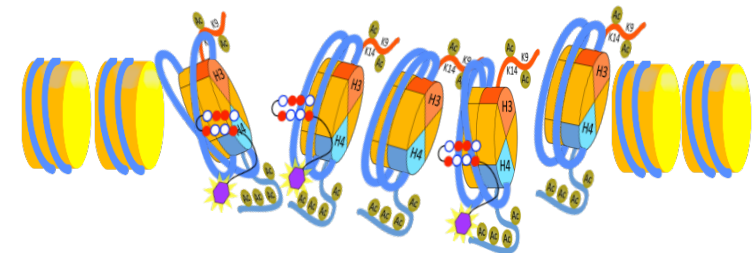
DNA塩基配列特異的 ON スイッチ：研究



合成化学分子によるエピジェネティックな遺伝子発現の活性化をマウス胎児線維芽細胞を用いる実験で確認



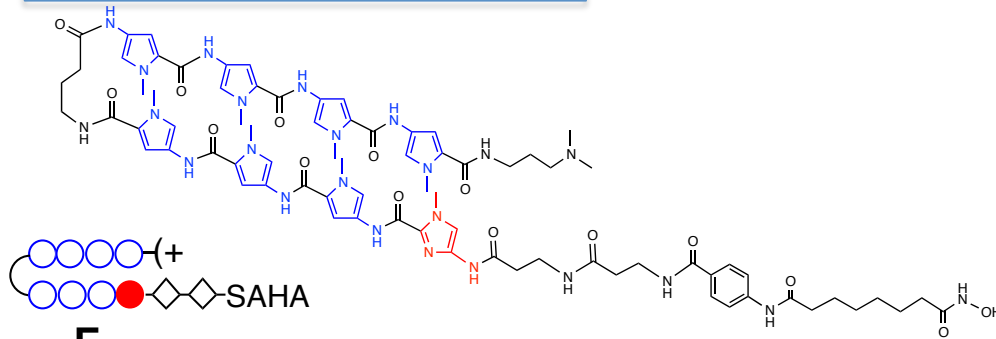
EによるNanogの特異的な発現上昇を確認



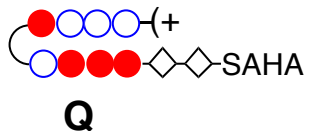
Activation mark
H3K9ac
H3K14ac
H4Kac

Eによるヒストン内の特定リシン上のアセチル化頻度の上昇を確認

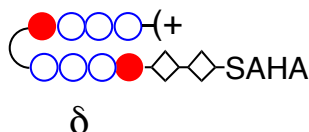
ChemBhem 2011, 12, 2822–2828.



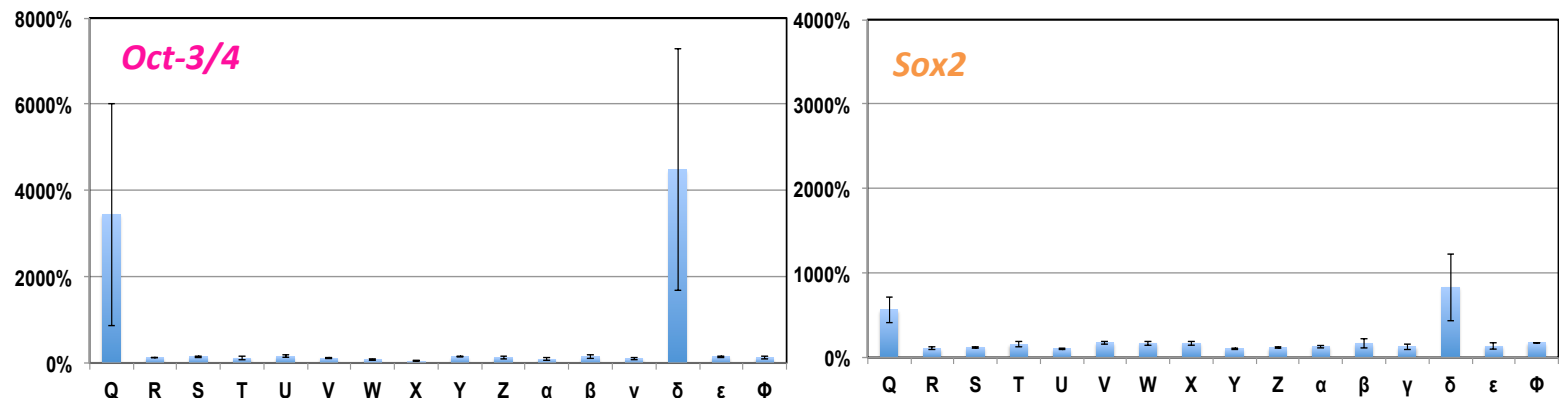
E



Q



δ



Qやδによる細胞の初期化に関連する遺伝子
Oct-3/4, Soxの特異的な発現上昇を確認

Scientific Reports, 2012, 2:544.

人工遺伝子スイッチとしてのポリアミドの可能性

