

# クロマチン構造と遺伝子発現

Kumar Amarjeet<sup>1</sup>, Cheng Tan<sup>2,3</sup>,  
河野秀俊<sup>1</sup>、高田彰二<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 量子科学技術研究開発機構

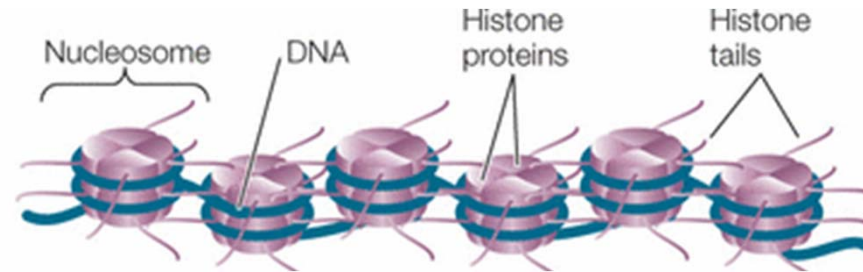
<sup>2</sup> 京都大学

<sup>3</sup> 理化学研究所

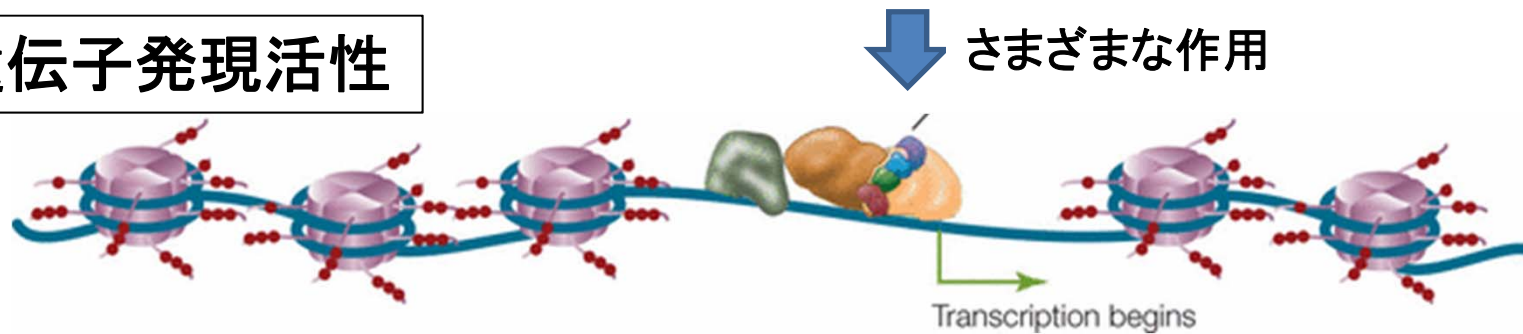
# クロマチン構造と遺伝子発現活性

遺伝子発現不活性なクロマチンは閉じた構造 (hetero chromatin) ( 図上)、  
活性なクロマチンは開いた構造 (euchromatin) ( 図下)をとる。

遺伝子発現不活性



遺伝子発現活性



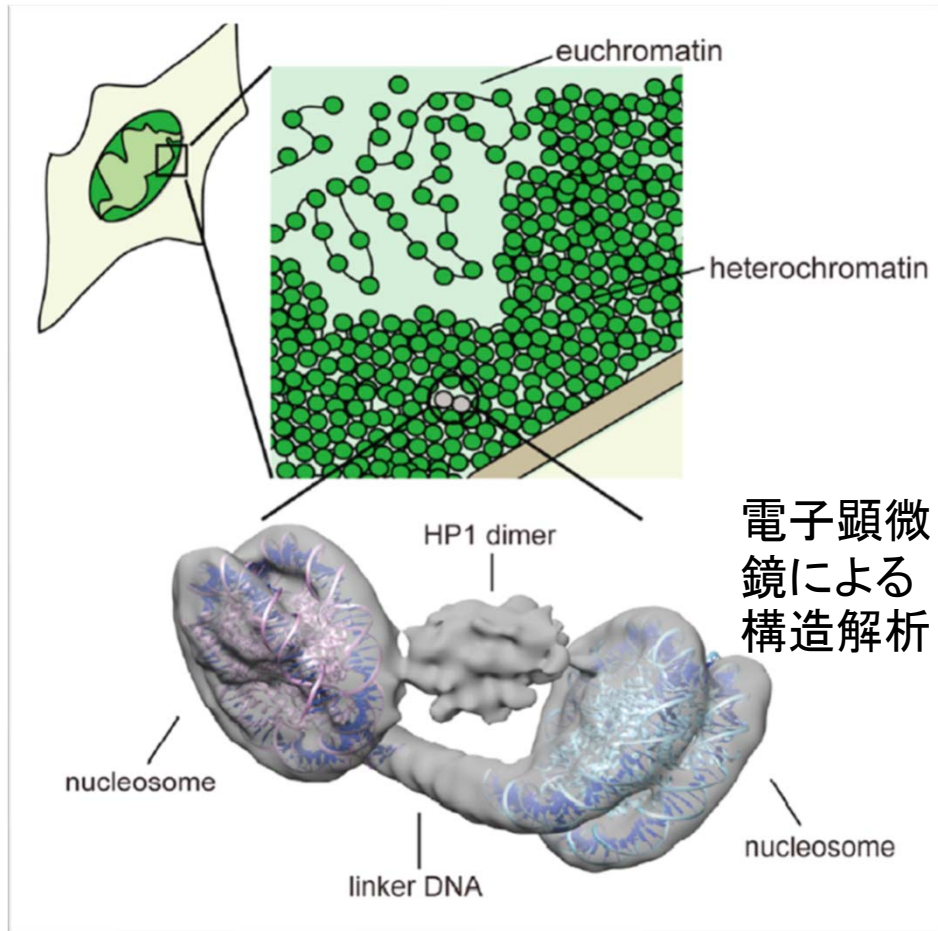
クロマチンは、HP1タンパク質などの結合により、閉じた構造をとり、一般に転写因子等の結合を阻害する。

しかし、パイオニア転写因子よばれる転写因子は、クローズドクロマチン状態でも活性を持ち、クロマチン状態を変える働きをもつ。

計算機シミュレーションによって、

1. ヌクレオソーム結合因子HP1との相互作用 (A. Kumar & H. Kono, Biophys. Rev. 2020)
  2. パイオニア転写因子のヌクレオソームへの結合と状態変化 (C. Tan & S. Takada, PNAS, 2020)
- を調べた。

# 不活性状態では、HP1タンパク質が結合



- Heterochromatin 状態ではHP1タンパク質が存在
- 電子顕微鏡による単粒子構造解析から、HP1タンパク質は、ダイマーとして2つのヌクレオソームをブリッジ

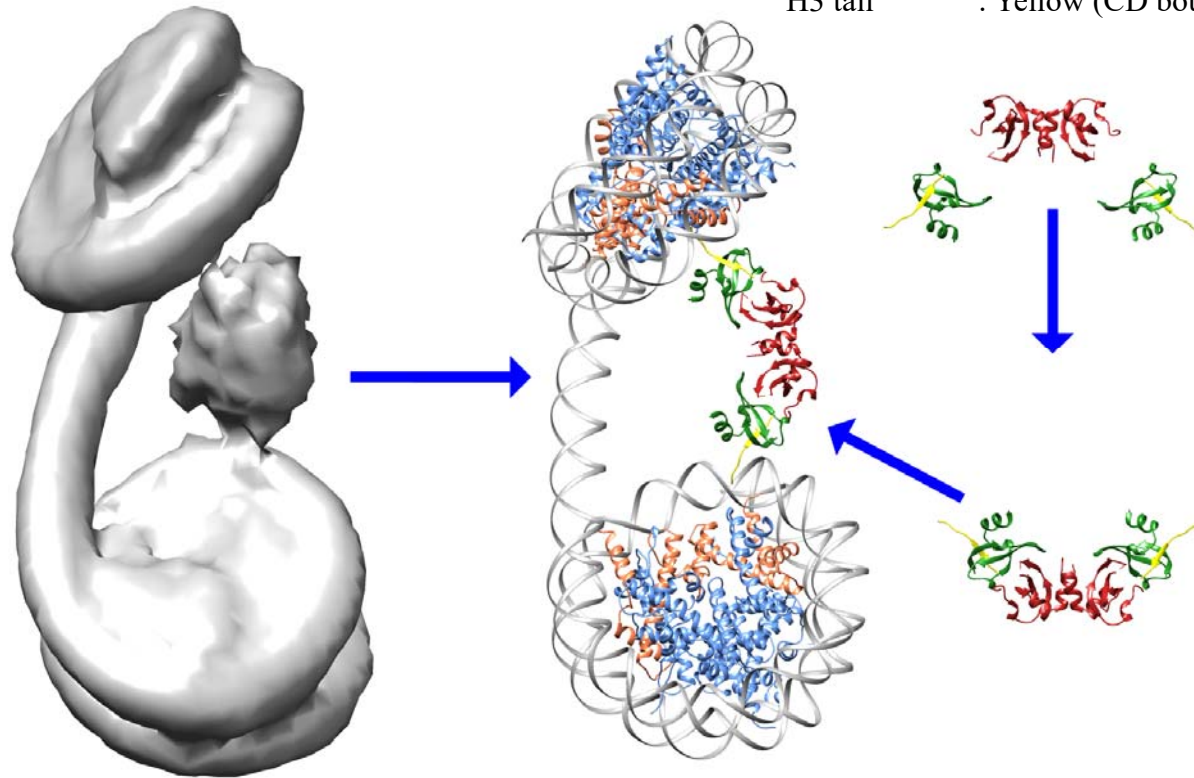


コンピュータ内で、HP1が結合したヌクレオソーム構造を再現し、その構造安定性を調べる

# 原子モデルの構築

Machida et al. Mol Cell. (2018)

DNA	: Grey
NCP	: Cornflower blue
H3	: Coral
HP1 CD	: Green
HP1 CSD	: Brick Red
H3 tail	: Yellow (CD bound)

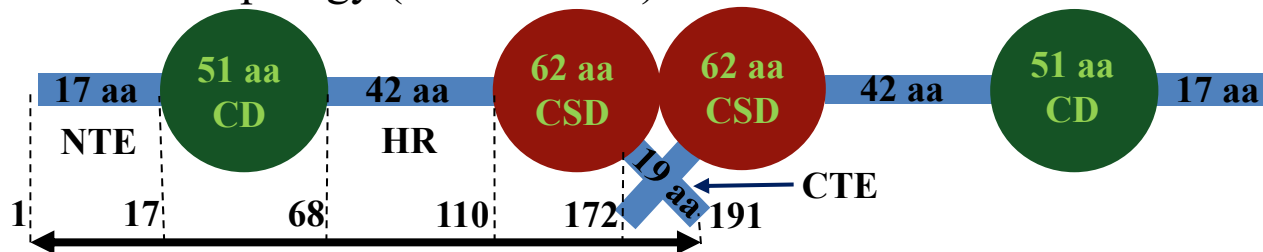


- HP1はCD, CSD の2つのドメインをもち、それが柔軟なリンカーで結合した構造
- CD, CSDのドメイン構造が分かっているが、HP1のリンカー構造、2量体構造は分かっていない

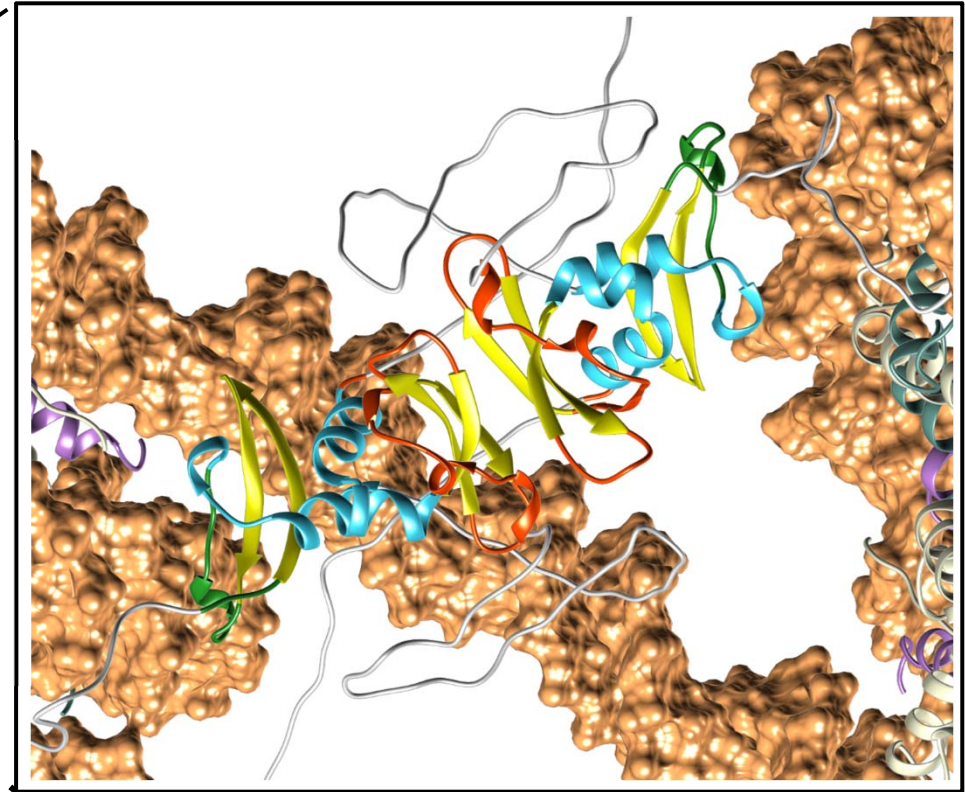
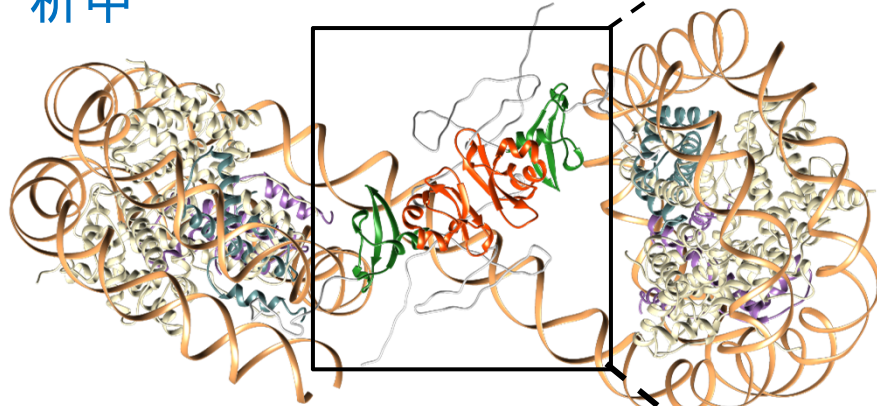


シミュレーションにより、2量体構造を推定

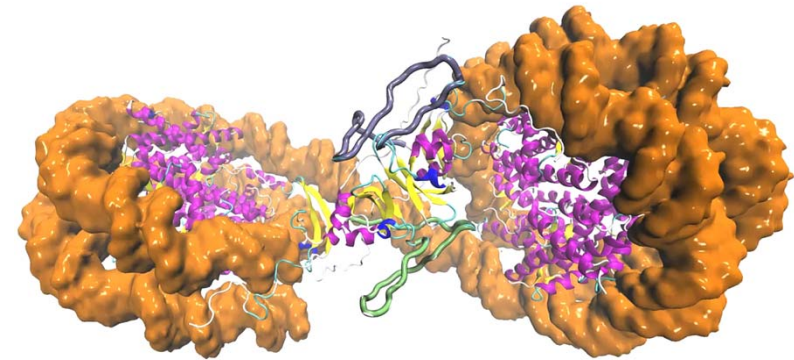
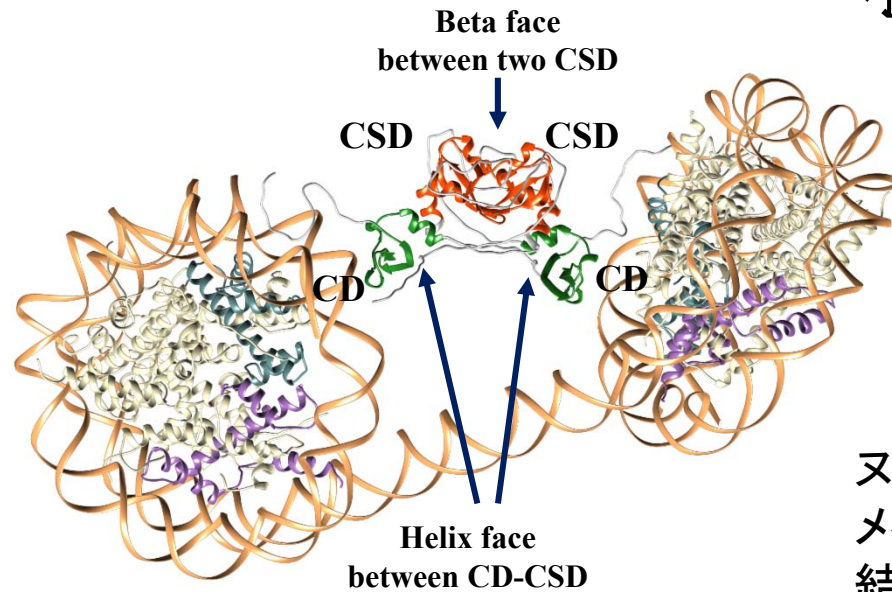
HP1- $\alpha$ : Topology (Dimer Form)



現在、大規模なMDでHP1-  
ヌクレオソームの動態の解  
析中



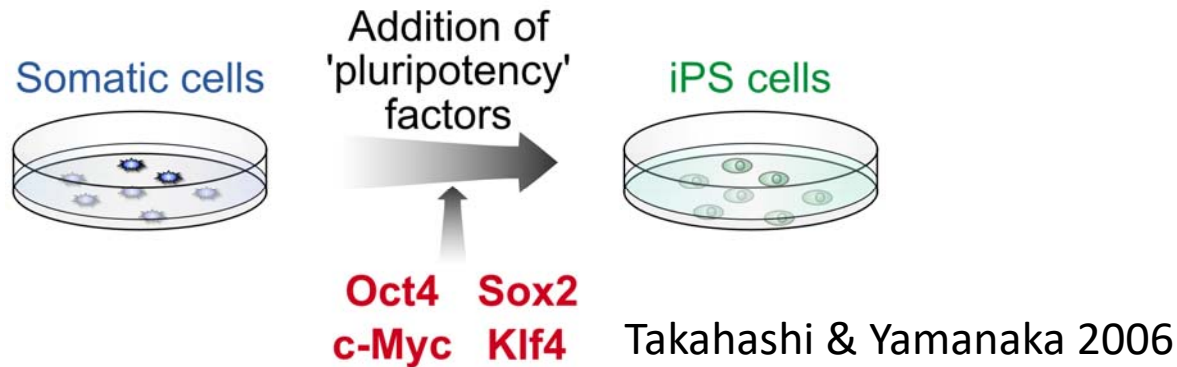
90° rotation



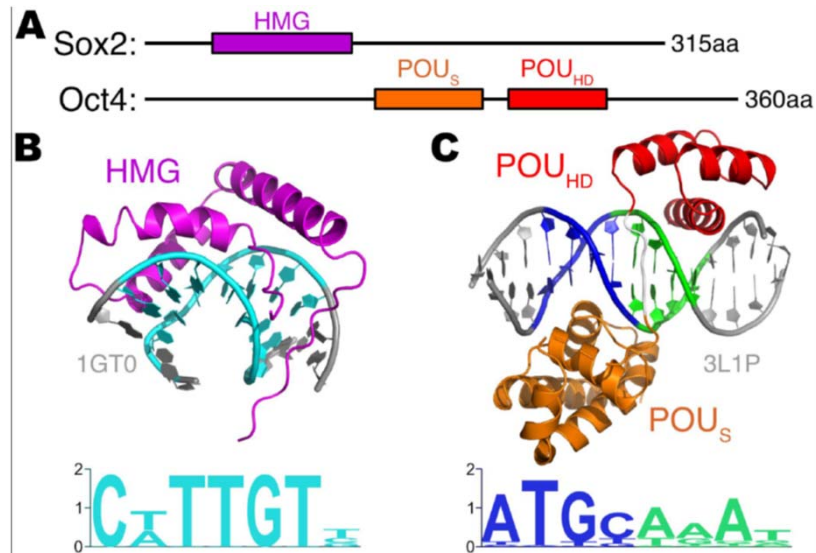
ヌクレオソームを構成するヒストンH3とHP1(CDド  
メイン、N末ペプチド)に特異的な相互作用が  
結合に重要

# Oct4, Sox2はパイオニア転写因子の例

山中因子として知られるOct4, Sox2は、パイオニア転写因子である  
体細胞の閉じたクロマチン構造を開き活性化状態に変化させる働きを持つ？

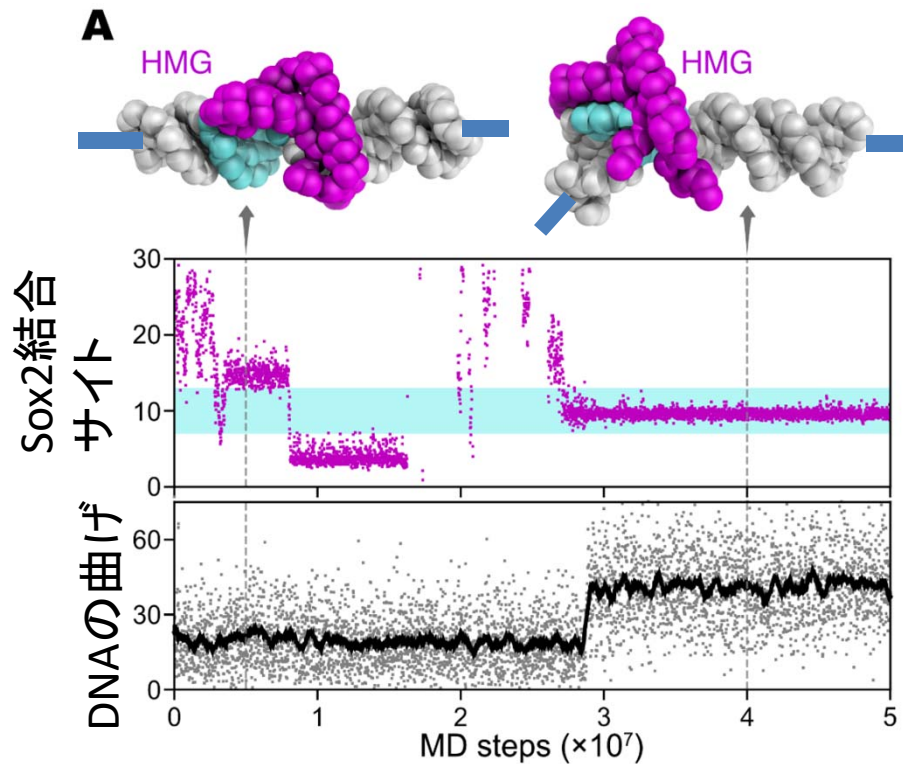


Oct4, Sox2の構造



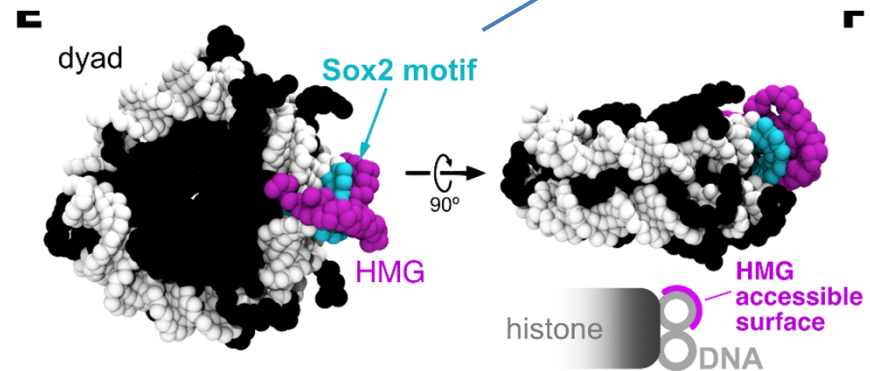
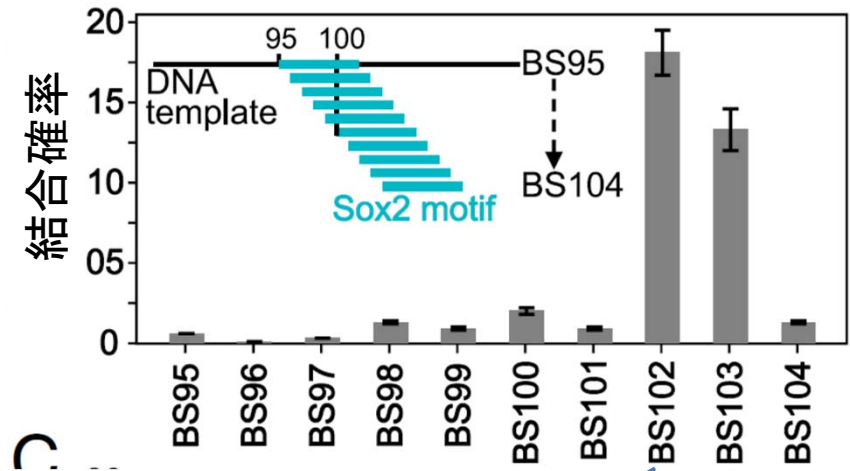
# Sox2の2本鎖DNA結合(左)とヌクレオソーム結合(右)

Sox2 が2本鎖DNA上の認識配列に結合すると、DNAが曲がる

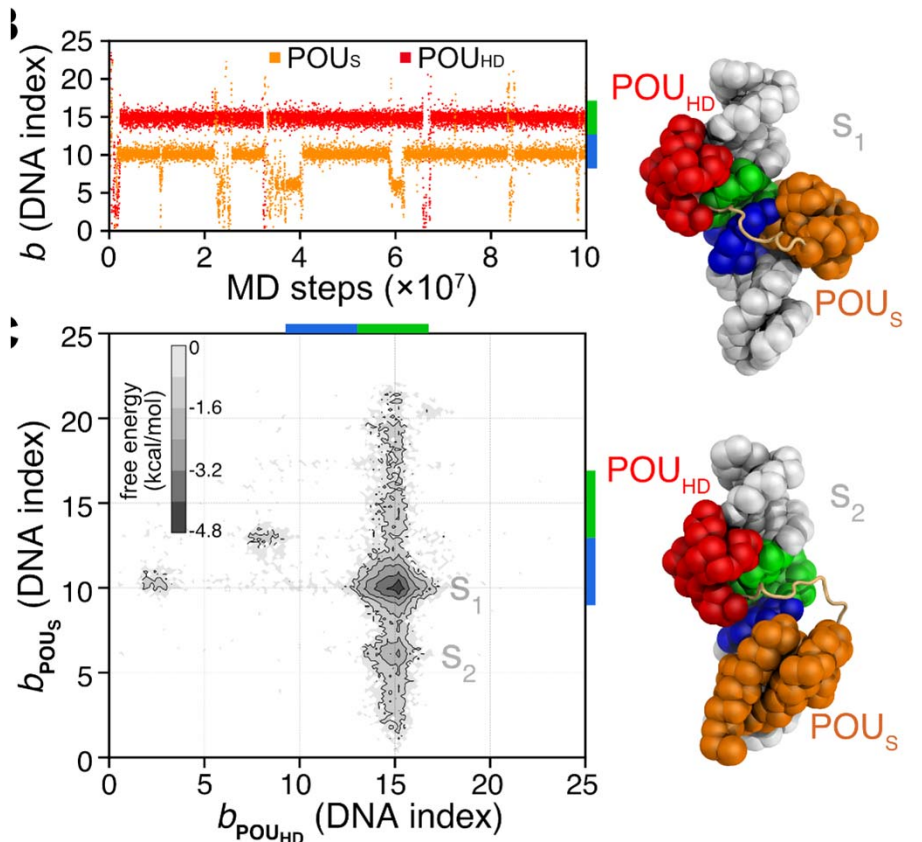


Cyan: target  
Purple: Sox2

ヌクレオソーム内の認識配列が外を向いているとき(BS102, BS103)だけ、Sox2が結合できる。

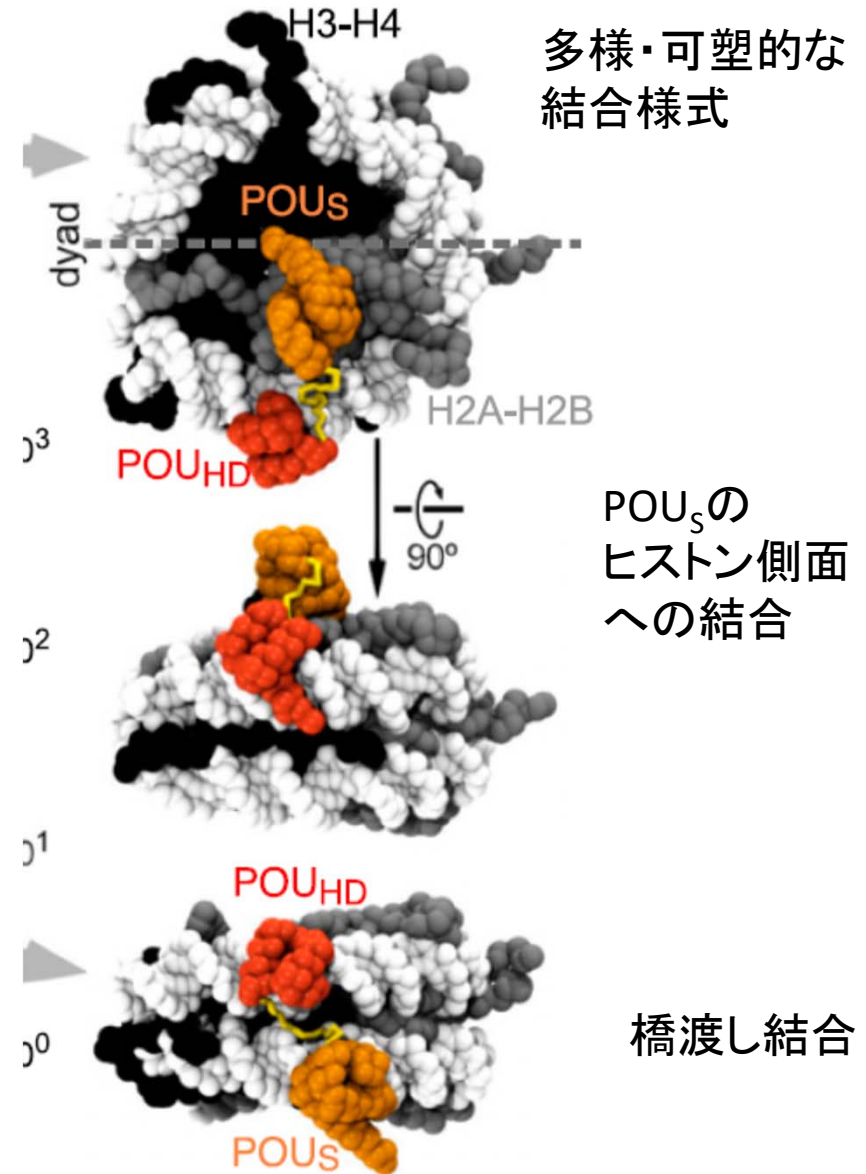


# Oct4の2本鎖DNA結合(左)とヌクレオソーム結合(右)



Oct4: Red: POU<sub>S</sub>, Orange: POU<sub>HD</sub>  
 DNA Green: Binding site for POU<sub>H</sub>, Cyan: Binding site for POU<sub>S</sub>

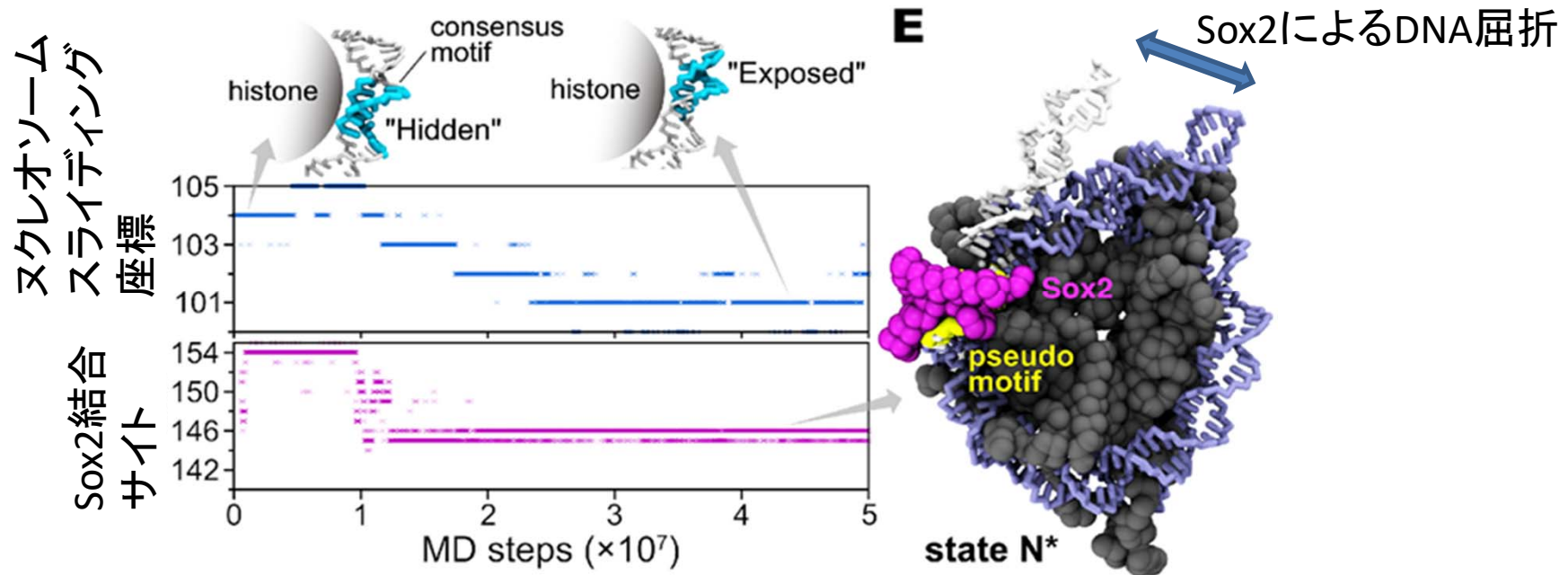
多様・可塑的な結合様式  
 高親和性のPOU<sub>HD</sub>をアンカーとする





# ヒトゲノム・ヌクレオソームへの結合:*Lin28B* 遺伝子座

Sox2は、ヌクレオソーム端近くの擬モチーフに結合し、DNAを曲げ、ヌクレオソームをスライディングさせた



Sox2結合 + スライディングした後、Oct4は、その認識配列(半分)に結合した。

