

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出  
2019 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書
------------------

林 剛介

名古屋大学 大学院工学研究科  
准教授

有機化学を基盤としたエピゲノム修飾ヌクレオソーム再構成技術の確立

## § 1. 研究成果の概要

真核生物の遺伝子は、ヌクレオソームと呼ばれる DNA と 4 種類のヒストンタンパク質の複合体を基本単位として構成されている。DNA やヒストンタンパク質には、エピゲノム修飾と呼ばれる化学修飾 (DNA メチル化やヒストンの翻訳後修飾など) が施されることでヌクレオソームの状態が変化し、複製や転写など細胞活動にとって必要不可欠なプロセスが制御されていると考えられている。しかし、ヒストンの翻訳後修飾の種類やパターンは多種多様で未だに生物学的意義が未解明な修飾が多く存在する。そこで私達の研究グループでは、有機化学の手法でタンパク質を作製する「タンパク質化学合成法」を用いて翻訳後修飾が部位特異的に導入されたヒストンタンパク質を作製し、その機能を解析する研究を行っている。

2020 年度は、タンパク質化学合成を効率化する新技術の開発とそれを用いたヒストンおよび他のエピジェネティクス関連タンパク質 (翻訳後修飾入り) の化学合成と機能評価を主に行った。タンパク質化学合成では、ペプチド断片を化学反応によって順次連結させることによって全長タンパク質を作製するが、標的タンパク質の分子量が多くなると、連結すべきペプチド断片の数が増え、合成効率が指数関数的に落ちてしまう。今回我々は、Ru (ルテニウム) 錯体を用いた効率的ワンポットペプチド連結技術 (連結反応後に精製過程を経ずに次の連結反応を可能とする技術) の開発を行い、この技術を用いて多様な翻訳後修飾を持つリンカーヒストン H1 およびヘテロクロマチンタンパク質 HP1  $\alpha$  の化学合成を行った。その結果、各タンパク質における翻訳後修飾の生物学的重要性について示唆に富んだ結果を得ている。これ以外にも、海外との共同研究によって、N 末端テールに翻訳後修飾が導入された全長ヒストン H3 の化学合成を行い、ヒストン H1 との相互作用についての成果を発表した。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Organoruthenium-Catalyzed Chemical Protein Synthesis to Elucidate the Functions of Epigenetic Modifications on Heterochromatin Factors”, *Chemical Science*, vol. 12, pp. 5296-5937, 2021
- 2) “Acetylation-modulated communication between the H3 N-terminal tail domain and the intrinsically disordered H1 C-terminal domain”, *Nucleic Acids Research*, vol. 48, pp. 11510-11520, 2020
- 3) “Antibody-like proteins that capture and neutralize SARS-CoV-2”, *Science Advances*, vol. 6, eabd3916, 2020
- 4) “L-DNA-tagged fluorescence in situ hybridization for highly sensitive imaging of RNAs in single cells”, *Organic and Biomolecular Chemistry*, vol. 18, pp. 8084-8088, 2020
- 5) “Fmoc-Compatible and Sequence-Independent Peptide C-Terminus Alkyl Thioester Formation Using Cysteinylprolyl Imide”, *Organic Letters*, vol. 22, pp. 4670-4674, 2020