

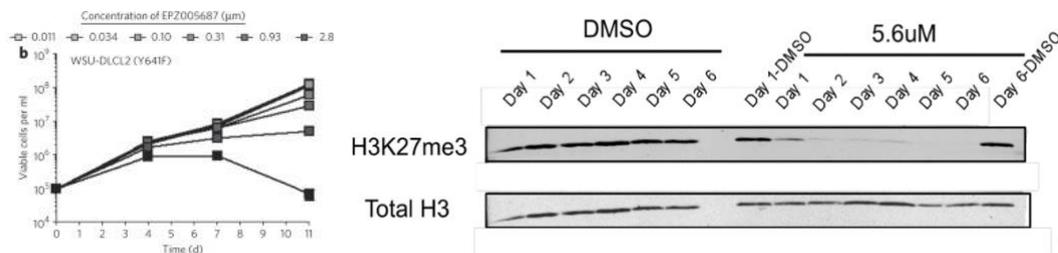
[質問 1] H3K27 メチル化を認識するタンパク質は？

[解答 1] H3K27Me3 特異的に結合するタンパク質として、“BAHCC1”というものが見つかりました。白血病で高発現しているタンパク質です。BAHCC1 が H3K27Me3 と結合し、遺伝子サイレンシングを促進するそうです。

Fan, H., Lu, J., Guo, Y. *et al*, *Nat Genet*, **2020**, 52, 1384–1396

[質問 2] EZH2 変異型細胞に阻害剤を加えた場合

→H3K27Me3 が減少するタイミングと、細胞増殖が減少するタイミングに“ラグ”がある。



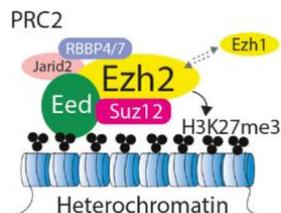
[解答 2] 阻害剤を加えた際の H3K27Me3 レベルの経時的変化を示すデータはありましたが、～6day まででした。

以下私自身の考えになります。

- ・6day 以降、急に H3K27Me3 レベルが上昇することは考えにくい。
- ・しかし、日数の経過とともに、EZH1 が EZH2 の代わりに働いてくる可能性がある。その結果、H3K27Me3 レベルが多少上昇する可能性がある。
- ・上記の“ラグ”に関して  
「H3K27Me3 の低下→サイレンシング(がん抑制遺伝子 p53 など)→シグナル伝達経路の変化→細胞増殖阻害」という経緯で考えると、シグナル伝達の時間的問題で生じる“ラグ”なのかもしれない。Dot1L の阻害剤においても同じような“ラグ”が見られている。

[質問 3] そもそも K27 はどうやってリクルートされてくるのか？

[解答 3] PRC2 複合体内の EED が H3K27 のリクルートに関与してそうです。



Nutt, Stephen L., Keenan, Christine, Chopin, Michaël and Allan, Rhys S, *Biological Chemistry*, **2020**, 401, 933-943

[質問 4] (p.15) EPZ 阻害剤がヌクレオソームと競合すると考えたのはなぜ？

[解答 4] 低分子阻害剤がヌクレオソームと競合すると考えるのは確かに違和感があります。ここでは、あくまでも“競合するのは SAM だけ”ということを示したかっただけなのかもしれません。

[質問 5] (p.25) 新しい阻害剤はピペラジンの窒素の水素結合が無くなっているが、それでも結合阻害が強くなるのはなぜ？

[解答 5] この図だと水素結合が描かれていないのですが、消失はしていないのかな？と考えています。論文中では、“モルホリンをピペラジンに変換しても活性を維持できる”という書き方だったので曖昧です…。