

Thesis Abstract

No. 1

Registration Number:	<input type="checkbox"/> "KOU" <input type="checkbox"/> "OTSU" No. *Office use only	Name:	Amariei Cornelia
Title of Thesis:			
Time resolved chromatin architecture and transcription regulation during the yeast respiratory cycle (酵母の呼吸サイクルにおけるクロマチン構造の経時的変化と転写制御)			
Summary of Thesis:			
<p>Cellular rhythms, spanning from fast metabolic oscillators to circadian rhythms, are pervasive in many organisms. Their orchestration, crucial for the maintenance of cellular coherence, is poorly characterized due to difficulties in obtaining high-density time-series data where the cellular state is precisely defined. A system that overcomes these limitations is the continuous culture of <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, in which cells auto-synchronize to produce respiratory oscillations that alternate between reductive and oxidative cellular states. This system has been used to investigate the interplay between the redox/energetic state and transcription, metabolite production and DNA replication, which revealed that the oscillation revolves around an alternation of anabolic and catabolic transcriptional programs leading to anabolic and catabolic phenotypes. This thesis investigates the role of chromatin architecture and its dynamics in the regulation of the transcriptional program. Previous datasets were analyzed with new computational tools developed for characterizing periodicities in high-throughput data, and the results pointed to an energy-dependent transcription regulation mechanism mediated by chromatin structure. Through CE-MS analyses of adenylate nucleotides, ChIP-qPCR and tiling array analyses of DNA occupancy, this study shows the existence of a global transcriptional "reset" point between the catabolic and anabolic transcriptional programs, characterized by a global nucleosome focusing event. The highly dynamic DNA occupancy correlates with changes in energy availability rather than transcriptional timing, suggesting that the initiation of anabolic and catabolic genes stems from differential effects of global remodeling events at gene promoters. An analysis of promoter regions revealed that a majority of genes are in close proximity, and many properties of gene transcription, i.e., average expression, noise, nucleosome occupancy, co-expression, correlate with the intergenic distance. These results point to global mechanisms underlying transcription regulation in eukaryotes, where the energetic state regulates global chromatin structure, and differential transcriptional outcomes stem from subtle differences in the promoter architecture.</p>			
<p>Keywords: Yeast respiratory cycle • Transcription regulation • Redox oscillation • Chromatin dynamics</p> <p>• Time-series computational analysis</p>			

Thesis Abstract

No. 1

多くの生物における細胞のリズムは、迅速に働く代謝振動体に始まり概日リズムへと及び、多岐に渡っている。これまで、細胞の状態が明確に定義された上で、高密度な経時変化を捉えたデータを得る事は困難であった。そのため、細胞のコヒーレンスを維持するために重要な組織立ったリズムを理解する事は困難であった。これらの問題を解決するシステムとして、酸化還元の間で交互に起こる、呼吸の振幅を生み出す為に自発的に同調する出芽酵母の連続培養が挙げられる。このシステムは、酸化還元の状態と転写、そして代謝産物とDNA複製の相互作用を理解する為に用いられてきた。これまで、同化と異化の表現型を誘導する転写プログラムが交互に繰り返されている事が明らかとなっている。本学位論文では、転写プログラムの制御時におけるクロマチン構造の役割とそのダイナミクスについて、研究を行っている。ハイスループットなデータにおける周期性を理解する為に開発された新たな計算ツールを用いて、先行データの解析を行った。その結果、クロマチン構造を介したエネルギー依存的な転写制御メカニズムが明らかとなった。CE-MSを用いたアデニル酸の解析、またChIP-qPCRやTiling arrayを用いたDNA占有率の解析を通して、本研究では、グローバルにヌクレオソームが深く関与する事で知られる、同化と異化の転写プログラム間において、転写がグローバルに“リセット”されるポイントを明らかにした。極めて動的なDNAの占有は、転写のタイミングよりもむしろエネルギーの供給量の変化に相関している。つまり、同化と異化の遺伝子の始まりは、遺伝子のプロモーターにおける広範囲に渡るリモデリングの違いに起因する事がわかった。プロモーター領域の解析によって、大半の遺伝子は近接にあり、さらに平均的な発現、ノイズ、ヌクレオソームの占有率、共発現、遺伝子間距離の相関など、転写における多くの特徴を明らかにした。これらの結果は、エネルギー状態によってグローバルなクロマチン構造を制御する真核生物において、転写制御下におけるグローバルなメカニズムを示し、そして異なる転写情報は、プロモーターの構造におけるわずかな違いに起因する事を示している。

キーワード: 酵母呼吸サイクル、転写制御、酸化還元振動、クロマチンダイナミクス、経時変化のコンピュータ解析