



Doctoral Thesis

The immunophilin FKBP39 regulates polycomb group mediated epigenetic control in *Drosophila melanogaster*

Author(s):

Chen, Yujie

Publication Date:

2011

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006875876> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH No. 20064

The immunophilin FKBP39 regulates Polycomb group mediated epigenetic control in *Drosophila melanogaster*

A dissertation submitted to

ETH Zürich

for the degree of

Doctor of Sciences (Dr. sc. ETH Zurich)

Presented by

Yujie Chen

M.Sc., Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Born August 27th, 1981

Citizen of China

Accepted on the recommendation of

Professor Dr. Renato Paro, examiner
Professor Dr. Fritz Thoma, co-examiner
Professor Dr. Daniel J. Müller, co-examiner

2011

Summary

In a multicellular organism, maintenance of cell lineage-specific transcription patterns is critical for normal development. In *Drosophila*, two groups of proteins, the Polycomb group (PcG) and Trithorax group (TrxG), were found to maintain this transcriptional memory at the level of chromatin. Different protein complexes have been characterized for both PcG and TrxG, which antagonize each other by maintaining genes in stably silent or active states, respectively. Recently, gene expression states maintained by PcG have been found to be dynamic and be switched from a silent to an active mode and back. How an active or a silent gene, targeted by PcG proteins, switches its state of expression is not yet fully understood, however, auxiliary factors may be crucial in regulating this switching by modulating PcG proteins or chromatin conformations. Immunophilins represent a class of proteins, which belong to peptidyl-prolyl isomerases (PPIase) catalyzing *cis-trans* isomerization of the peptide bond. They accelerate folding and stimulate conformational changes in folded and unfolded proteins. As several immunophilins have already been linked to PcG/TrxG mediated gene regulation in *Drosophila* and human cells, immunophilins became the co-factor candidates of PcG proteins. The yeast homolog of nuclear immunophilin FKBP39, FPR4 was found to mediate epigenetic gene regulation via controlling the level of H3K36 methylation by isomerizing Proline residues 38 of histone H3. This study set out to investigate a potential link between PcG and FKBP39 in *Drosophila*. In this work I aim to identify the function of FKBP39 and the genome-wide correlation of FKBP39 and PcG proteins at chromatin. This should provide mechanistic insights in our understanding of how PcG proteins may be supported by co-factors to maintain the transcriptional states of target genes.

During this study, the phenotype of *fkbp39*¹ null mutant flies was characterized in detail. FKBP39 can be shown to be important for spermatogenesis, oogenesis and embryonic development of *Drosophila*. Moreover, FKBP39 was also found to link with PcG mediated gene regulation, it was extensively co-localized with PC on chromatin and correlated with Polycomb group repressive complex 1 (PRC1) on the promoter region. The

relative higher expression level of FKBP39 binding genes in PRC1 targets, as well as the enrichment of down-regulated genes within both “FKBP39” and “PRC1 AND FKBP39” targets in FKBP39 knock-down S2 cells, strongly suggests that FKBP39 works as a gene activator and is involved in PcG mediated epigenetic control. Furthermore, FKBP39 was shown to be genetically interacting with Polycomb (PC) acting like a PcG protein. Indeed, FKBP39 was found to be required for activating the expression of the PRC1 genes, *ph* and *Psc*.

The results of this work suggest that FKBP39 is an important protein involved in several developmental processes in *Drosophila*, it is also a gene activator in PcG mediated gene regulation, while still interacting and co-localizing with the components of the PRC1 complex. This demonstrates the possibility of a direct regulation of specific co-factors on the PRC1 core complexes.

Zusammenfassung

In einem multizellulären Organismus ist die Aufrechterhaltung von zellspezifischen Transkriptionsmustern entscheidend für eine normale Entwicklung. In der Fruchtfliege *Drosophila* wurden zwei Gruppen von Proteinen genetisch definiert, die Polycomb Gruppe (PcG) und die Trithorax Gruppe (TrxG), die ein solches zelluläres Gedächtnis für Transkriptionszustände auf der Ebene des Chromatins realisieren. Es wurden verschiedene Proteinkomplexe beider Gruppen beschrieben, die einander entgegenwirken, um Gene in einem stabil-aktiven oder stabil-inaktiven Zustand zu halten. Vor Kurzem wurde festgestellt, daß PcG-reprimierte Gene durchaus dynamisch von einem inaktiven zu einem aktiven Zustand und wieder zurück wechseln können. Die genaue Funktionsweise ist noch nicht verstanden, aber Zusatzfaktoren könnten essentiell für die Modifikation der PcG-Proteine oder Veränderung der Chromatin-Konformationen sein. Immunophiline stellen eine Klasse von Proteinen dar, die zu den Peptidyl-Prolyl-Isomerasen (PPIase) gehören und eine *cis-trans*-Isomerisierung der Peptidbindung katalysieren. Dadurch beschleunigten sie die Faltung und Konformationsänderung der jeweiligen Zielproteine. Da mehrere Immunophiline bereits mit PcG/TrxG-vermittelte Genregulation in *Drosophila* und menschlichen Zellen in Verbindung gebracht worden sind, wird hier der nukleare Zusatzfaktor FKBP39 genauer untersucht. Interessanterweise vermittelt das homologe Protein aus der Bäckerhefe FPR4 epigenetische Genregulation durch H3K36 Methylierung von Histonen und Isomerisierung von Prolin-Resten. Diese Studie hat zum Ziel, die Funktionsweise des *Drosophila* Homologs FKBP39 und eine potentielle Verbindung zum PcG-Systems zu untersuchen. In dieser Arbeit werde ich darauf abzielen, die Funktion von FKBP39 mit Hilfe von genomweiten Chromatin-Bindungsprofilen aufzuklären. Dies sollte mechanistische Einblicke in die Funktionsweise von Zusatzfaktoren bei der Aufrechterhaltung von Expressionzuständen erlauben.

Im Rahmen dieser Studie wurde der Phänotyp der Nullmutante *fkbp39*¹ detailliert beschrieben. FKBP39 ist funktionell an Spermatogenese, Oogenese

und der Embryonalentwicklung von *Drosophila* beteiligt. Darüber hinaus weist eine starke Kolo-kalisation von FKBP39 mit PcG-Proteinen auf Chromatin-Ebene auf eine funktionelle Verbindung zur Reprimierung durch PcG-Proteine hin. Die höhere Expression der FKBP39-gebundenen Gene in der Gruppe der PRC1-Ziele, sowie die Anreicherung von herabregulierten Gene in den beiden Klassen "FKBP39" und " PRC1 and FKBP39" in FKBP39-defizienten S2-Zellen, läßt stark vermuten, daß FKBP39 hier als Gen-Aktivator bei der PcG-vermittelten epigenetischen Kontrolle beteiligt ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß FKBP39 sich genetisch wie ein PcG-Protein verhält. Tatsächlich konnte gezeigt werde, daß FKBP39 notwendig für die Aktivierung der PRC1-Gene *ph* und *Psc* ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, daß FKBP39 als ein wichtiges Protein in mehrere Entwicklungsprozesse in *Drosophila* und Gen-Aktivator bei der PcG-vermittelten Genregulation agiert - während es mit den reprimierenden Komponenten dieses Systems kolo-kalisiert und interagiert. Dies zeigt die Möglichkeit einer direkten Regulierung des PRC1 Komplexes durch spezifische Zusatzfaktoren wie FKBP39.