

課題名(タイトル):コンデンシンIとIIの分子メカニズムの解明

利用者氏名:○横田 宏

理研における所属研究室名:数理創造プログラム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

真核生物の細胞核内には、全長 2m のゲノム DNA とヒストンと呼ばれるタンパク質とで構成されたクロマチンが存在しており、遺伝情報を保存している。細胞分裂時にはクロマチンが棒状に凝縮し、染色体と呼ばれる構造を作る。この染色体の構造形成に失敗すると、娘細胞への遺伝情報の伝達が不十分となりうるため、染色体の形成機構を明らかにすることは生物学的に重要な課題となっている。また、染色体は高さ $10\mu\text{m}$ 程度の棒状の物質であるため、もともとのクロマチン (or ゲノム DNA) の空間スケールと 10^5 程度の差がある。細胞内において、クロマチンが高密度に凝縮する機構を明らかにすることは、非平衡物理学や高分子物理学においても興味深い問題である。

近年の研究から、染色体の棒状形状はクロマチンが連続したループ構造を作ることによって形成されることが明らかとなった。連続したクロマチンのループ間に生じる排除体積相互作用によって、染色体が有効的な剛直性を獲得し、棒状形状を形成するのである。このようなクロマチンループはクロマチン単体で形成されるものではなく、コンデンシンと呼ばれるタンパク質によって、ループが形成・成長・安定化させられることも明らかとなった。しかしながら、コンデンシンがクロマチンループを形成する際の動力学的な機構やループ形成・成長の駆動力の起源などは未解明問題として残されている。駆動力の起源については、ATP 加水分解によるエネルギーを用いてループを成長させるという仮説や、熱揺らぎのエネルギーが駆動力の起源であるという仮説が提案されているものの、これらに対する明快な結論は得られていない。

我々は、クロマチンループを作る際に、コンデンシンがクロマチンに与えているエネルギーを定量化することを試みた。コンデンシンがクロマチンに与えているエネルギーは、クロマチンループを作る際の自由エネルギーの損を打ち消すはずである。そこで、クロマチンがループを作る前後での自由エネルギー差を計算することで、コンデンシンがクロマチンループを成長させる際の駆動力の起源に関する知見を得ることを試みた。

2. 具体的な利用内容、計算方法

クロマチンを表現するモデル鎖として、棒状のユニット(セグメント)が繋がってできた鎖を採用した。また、異なるループ間に働く排除体積効果は平均場近似によって導入した。平均場近似では、排除体積パラメータを用いて、その効果が自由エネルギーに対して及ぼす影響を評価できる。このような平均場の下での鎖がループを作る前後での自由エネルギー差を計算した。

3. 結果

排除体積相互作用を表現する平均場の下での鎖がループを作る前後での自由エネルギー差は、ループを構成するセグメント数に対して線形に成長していることが明らかとなった。このときの自由エネルギーのセグメント数に対する傾きの逆数がループの成長率を与える。

そこで、まず、排除体積パラメータを固定して、自由エネルギーの傾きの逆数と熱揺らぎのエネルギーの値や ATP 加水分解のエネルギーの値とを比較した。これらの比較から、それぞれを駆動力の起源とした場合のループの成長率を定量化した。

次に、それぞれの成長率と排除体積パラメータとの関係も明らかにした。これらの結果と先行研究におけるクロマチンループのサイズや染色体形成にかかる時間とを比較することで、それぞれの仮説が成立するための必要条件を明らかにした。その結果、熱揺らぎが駆動力の起源となっている場合は、排除体積パラメータの値が非常に大きい必要がある一方、ATP 加水分解が駆動力の起源となるためには、排除体積パラメータの値は非常に小さい必要があることが明らかとなった。

4. 今後の計画・展望

今年度は、クロマチンループの自由エネルギーという静的な性質に着目した。ところが、細胞分裂時の染色体凝縮は非平衡現象であるため、動力学的な性質の議論は必要不可欠である。来年度は分子動力学シミュレーションを用いて、染色体形成の際の動力学的側面を明らかにする予定である。

2019年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】

1. 横田宏, 立川正志, “生体高分子における loop 構造のエネルギー定量化のモデル”, 第 9 回 高分子物理学研究会 (2019), 豊田工業高等専門学校, 2019.8.31.
2. 横田宏, 立川正志, “生体高分子における loop 構造のエネルギー定量化のモデル”, 2019 年度 日本数理生物学会年会, 東京工業大学 大岡山キャンパス, 2019.9.16.
3. (招待講演)横田宏, 立川正志, “生体高分子における loop 構造のエネルギー定量化のモデル”, PCoMS シンポジウム& 計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会 2019, 東北大学 片平キャンパス, 2019.10.25.

【ポスター発表】

1. 横田宏, 立川正志, “生体高分子における loop 構造のエネルギー定量化のモデル”, 第37回染色体ワークショップ・第18回核ダイナミクス研究会, 新潟・月岡温泉 白玉の湯・華鳳, 2019.12.23.