

課題名(タイトル):

Dynamical modeling for chromosomes

利用者氏名:

○境祐二(1)

理研における所属研究室名:

(1)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

生命の遺伝情報である DNA は細胞分裂において転写され、娘細胞に正確に分配される。ヒトの DNA の長さは細胞あたり 2m あり、それが直径 10 μ m の細胞核内に収まっており、正確に機能を発揮するために DNA は核内で複雑な相互作用をしていると考えられる。さらに、細胞分裂期になると核内に広がっていた DNA は長さ数 μ m に凝縮し、非常に高密度な染色体を形成する。この染色体凝縮の過程を経て、複製された DNA は娘細胞へ正確に分配される。

染色体凝縮および染色体分配のメカニズムの解明は生命科学の根本的かつ非常に重要なテーマである。染色体凝縮に関わるタンパク質としてコンデンシンがある。しかし、染色体凝縮が非常に複雑な過程であるため、コンデンシンがどのようなプロセスで染色体構造を組織しているか全く解明されていない。また、染色体凝縮と染色体分裂の関係についてもほとんど理解されていない。

染色体凝縮は DNA 高分子の高分子内、高分子間における複雑な相互作用が関係する非平衡現象であり、非平衡物理や高分子物理の観点からしても大変興味深いテーマである。

私の研究テーマは、染色体凝縮および染色体分離のメカニズムの理論的解明である。DNA 高分子は非常に巨大な高分子であり、原子レベルで全体のダイナミクスを計算するのは困難である。また、複雑な相互作用を含む高分子物質のダイナミクスを解析的に扱うのは困難である。このような現象を扱う有効な方法は粗視化モデルによる分子動力学計算であり、染色体凝縮や染色体分離のメカニズムを分子レベルで解明することを目指す。

2. 具体的な利用内容、計算方法

染色体凝縮と染色体分離の分子動力学シミュレーションとして利用する。

3. 結果

平野染色体ダイナミクス研究室の平野達也主任研究員や木下和久研究員の実験的協力を得て、染色体凝縮のダイナミクスについて高分子動力学シミュレーションを用いて研究を行った。最近、木下研究員のコンデンシン・HEAT サブユニット・ノックアウト実験により、染色体凝縮やコンデンシン凝集の特異的な空間パターンが発見された。HEAT サブユニットは、疎水相互作用によりコンデンシン間力を引き起こすことが示唆されている。また、コンデンシンが染色体の内部にループ構造を取ることで染色体凝縮に働いている可能性が示唆されている。我々は、これらコンデンシンの機能としてコンデンシン間力とループ形成力を分子動力学モデルに取り入れ、シミュレーションすることで、凝縮期の染色体の形成と染色体間の分離のメカニズムについて解析した。その結果、染色体の形成と分離のダイナミクスは互いに相関しており、コンデンシンの機能がこれらのダイナミクスを促進していることがわかった。さらに、HEAT サブユニット・ノックアウトの特異的な表現型は、コンデンシンの機能の欠陥により理解できることを示した。

4. 今後の計画・展望

最近発見されたコンデンシンのモーター活性をモデルに取り入れシミュレーションすることで、間期から分裂期にかけての染色体凝縮のダイナミクスについてシミュレーションする予定である。

2020年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

- 1) Yuji Sakai, Ikuko Koyama-Honda, Masashi Tachikawa, Roland L. Knorr, Noboru Mizushima
「Modeling morphological change during autophagosome formation」,
『iScience』 23, 9, 101466, 2020.

【口頭発表】

- 1) 境祐二,
「オートファゴソーム形成における膜動態のモデリング」,
『第20回東京大学生命科学シンポジウム』, 東京, 2020年10月.

【その他(著書、プレスリリースなど)】

- 1) 東京大学プレスリリース
「オートファゴソーム形成の膜変形ダイナミクスの数理モデル」,
http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20200904.pdf
- 2) 日本経済新聞
「東大、オートファゴソーム形成過程における隔離膜の形態変化を定量的に説明できる数理モデルを構築」,
https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP539882_U0A900C2000000/
- 3) 科学新聞
「オートファゴソーム形成過程の膜変形に迫る」