

## 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

ヒトのような真核生物の細胞核内には、全長 2 m 程度のゲノム 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ファイバが存在しており、遺伝情報を保存する役割を果たす。細胞分裂時においては、クロマチンは長さが数 $\mu\text{m}$  程度の染色体と呼ばれる棒状構造を作る。その後、この染色体が二つに分裂し、娘細胞に分配される。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るため、染色体の形成機構の解明は生物学的に重要な問題となっている。さらに、染色体の空間スケールとクロマチン (or ゲノム DNA)の空間スケールとの間には $10^6$  のオーダーの差があり、細胞内においてクロマチンが高密度に凝集する過程は、非平衡物理学としても重要な問題である。

近年の研究から、染色体はクロマチンの連続したループ構造によって形成されており、そのループの形成と安定化にはコンデンシンと呼ばれるタンパク質が必須であることが明らかとなった。しかし、ループ形成の際の駆動力やループ形成時のクロマチンの幾何学的な構造の影響 (DNA の二重らせんの影響など)は未解明問題として残されている。

我々は、昨年度より続けている (1) クロマチンループ形成の駆動力の評価に加えて、試験的に(2) 剛直性を持つ高分子の染色体凝縮のシミュレーションを行った。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

(1) クロマチンループ形成の駆動力の評価においては、クロマチンを連続した棒状ユニットの連なりとみなしたモデル高分子で再現し、モデル高分子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、駆動力を評価した。また、クロマチンの排除体積効果は、平均場近似によって導入した。

(2) 剛直性を持つ高分子の染色体凝縮のシミュレーション

曲げエネルギーと torsion エネルギーを導入した高分子に対して、染色体凝縮の分子動力学シミュレーションを行った。高分子は調和振動子で連なった beads で表現し、曲げエネルギーと torsion エネルギーはそれぞれ、3 beads が作る角度を変数とするポテンシ

ル、4 beads が作る二面角を変数とするポテンシャルを用いて導入した。

## 3. 結果

(1) ループ形成前後での自由エネルギー差を計算した結果、自由エネルギーは排除体積パラメータに対して線形に増加することが明らかとなった。この傾きの逆数からループ形成の効率を見積もることができる。この結果と実験条件 (コンデンシンの ATP 加水分解率や染色体形成にかかる時間など)を考慮すると、loop 形成に必要な仕事を定量的に見積もるためには、染色体形成時にクロマチンに付着しているコンデンシンの数や排除体積パラメータの実験的な値などの精査が求められることが示唆された。

(2) 剛直性を持つ高分子モデルを用いて染色体凝縮の分子動力学シミュレーションを行った結果、曲げ弾性エネルギーの影響で、染色体が棒状形状をとるために必要となるコンデンシン間の引力の適用範囲が、先行研究の柔軟な高分子モデルに比べて広がる必要があることが示された。これは、曲げ弾性などの生体高分子の物理量が染色体凝縮の機構に影響を及ぼすことを示唆する。

## 4. 今後の計画・展望

今年度は新たに (2)剛直性を取り入れたモデル高分子による染色体凝縮のシミュレーションを試験的に行った。その結果、曲げ弾性の影響により、コンデンシンに必要とされる引力に定量的な修正が必要となることが示唆されている。

一方で、曲げやねじれといった量は DNA のセンターラインの形を特徴づける量であり、DNA の二重らせん (twist)などのセンターライン周りの状態を特徴づける量とは本質的に異なる。したがって、より現実に近い高分子 (クロマチンや DNA)の特徴を捉えるためには、センターラインのみならず、その周りの情報も加味した新たな高分子のモデルを作る必要がある。来年度以降は、DNA の twist を表現するモデルを構築し、それを用いた染色体凝縮の分子動力学シミュレーションを行いたい。

2020年度 利用研究成果リスト

【その他(著書、プレスリリースなど)】

(紙面発表)

横田宏, 立川正志 “生体高分子のループ構造のエネルギー定量化モデル”, 日本物理学会 第75回年次大会 (2020) 名古屋大学 (コロナウイルス感染症拡大のため, 現地開催中止. 紙面発表), 2020.3.18.

(査読なし論文)

H. Yokota and M. Tachikawa “Evaluation of origin of driving force for loop formation in a chromatin fiber”, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.168757>, bioRxiv.