

## プロジェクト名(タイトル):コンデンシン I とコンデンシン 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. 本プロジェクトの研究の背景、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 $10^6$  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。このループ形成は、コンデンシンがクロマチンを押し出すことでループを作る機構 (ループ押し出し機構) によるものであることが示唆されている。一方で、コンデンシンは DNA に supercoil (DNA の中心軸自体のねじれ) を誘起することも知られている。ところが、ループ押し出し中にコンデンシンの supercoil 生成への影響を議論した研究は今まででなされてこなかった。そこで、今年度はねじれ弾性を持つ高分子に対して、loop 押し出し機構と supercoil 生成を同時に取り入れた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

DNA に含まれるような高分子鎖のねじれは、鎖の中心軸周りのねじれ (twist) と鎖の中心軸自体のねじれ (writhe) とで表現される。50nm 程度のコンデンシンが DNA に対して supercoil を課す機構は、twist 変形を与え、そのエネルギーが曲げ変形へと使われるためであると考えられる。

このことを踏まえ、twistable chain のモデル化を行い、従来の loop 押し出し機構に対してねじれ誘起の効果を加えた粗視化分子動力学シミュレーションを行った。Twistable chain のモデル化においては、ビーズがバネでつながったモデル高分子を主鎖として、dummy particle を各ビーズに

つなげた。ここでは、隣り合う dummy particles の方向がそろそろような potential を課した。このようなモデル高分子に対して、loop 押し出しと twist 変形とを同時に課した Langevin simulation を行うことで、実験で示唆されているねじれ誘起をも加味した loop 押し出しの効果を取り入れた。

## 3. 結果

テスト計算として、球内でのランダムウォークの軌跡に沿うような主鎖を持つ twistable chain を初期条件として、上記の simulation を行った。その結果、loop 内に supercoil が生成されることが確認された。一方で、引き伸ばされた chain を初期条件として、同様の simulation を行うと、supercoil の生成は確認できなかった。これらの結果は次のように理解される。曲がった初期条件においては twist 変形のエネルギーが曲げエネルギーへと変わる twist-bend coupling が起こりやすいため、supercoil が生成される。引き伸ばされた鎖の場合は、twist 変形のエネルギーが、むしろ鎖を引き伸ばすエネルギーへと変換される twist-extension coupling が支配的となるため、supercoil が現れない。

## 4. まとめ

今年度は、DNA のような twist に対して復元力を持つような twistable chain のモデル化を行った。さらに、実験で示唆されているコンデンシンによる DNA の supercoil 生成 (“ねじれ”誘起) は、twist 変形による効果ではないかと考え、従来の loop 押し出し機構のモデルに対して、twist 変形を取り入れた。その結果、twistable chain が曲がっているような初期条件においては、twist-bend coupling の影響で supercoil 生成が確認できるが、引き伸ばされた初期条件においては、chain の曲げ変形が抑制され、twist-extension coupling が支配的となるため、supercoil が現れないことが分かった。

## 5. 今後の計画・展望

マイクロな twist 変形によって、マクロな supercoil 生成を導くためには、初期条件が重要であることが示唆された。来年度は、supercoil 生成の初期条件依存性を具体的に明らかにしたい。そのためには、chain の端点を固定し、twist や writhe の巻き数を調べるのが有用であると期待される。そこで、今後は twist と writhe の巻き数の定量化に取り組む予定である。

2021 年度 利用研究成果リスト

**【雑誌に受理された論文】**

**【会議の予稿集】**

**【口頭発表】**

**【ポスター発表】**

横田宏, 立川正志, “Twist 変形を含む one-sided loop extrusion が導くループ構造”, 第 39 回 染色体ワークショップ・第 19 回 核ダイナミクス研究会, オンライン開催, 2021. 12. 21-2021. 12. 23.

**【その他(著書、プレスリリースなど)】**