

プロジェクト名(タイトル):

Mathematical modeling of intracellular dynamics

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

細胞内は様々な形態のオルガネラがあり、その形態は生理機能と密接に関係しているため、オルガネラ形態の制御機構を理解することは非常に重要である。近年の計測技術の進展により、オルガネラの形態や動態の理解が進んでいる。今後は、これら細胞内の膨大な情報を統合し、論理的に構築する方法論の確立が必要である。

私は、近年、実験研究者と共同研究を行い、オートファジーの膜変形ダイナミクスの理論研究に取り組んでいる。細胞内分解系であるオートファジーにおいて、オートファゴソーム形成は膜の大規模な形態変化を伴う。その変化は極めてユニークで、隔離膜といわれる扁平なディスク状の小胞が、成長とともにカップ状に湾曲し、最後にカップの口が閉じ球状のオートファゴソームが形成される。多くのオートファジー因子はこのオートファゴソーム形成に関与しており、隔離膜の形態変化はこれらの因子により制御されていると考えられる。しかし、どのような機構により隔離膜の形態変化が制御されているのかは謎のままであった。

2. 具体的な利用内容、計算方法

そこで、曲率因子による隔離膜の形態制御の数理モデルを構築し、オートファゴソーム形成における隔離膜の形態変化を解析した。

3. 結果

オートファゴソーム形成の全過程における連続的な膜の形態変化を理解するために、本研究では曲率因子による隔離膜の形態制御の数理モデルを構築した。曲率因子としては、膜に部分的に挿入される両親媒性たんぱく質や、くさび

形の膜たんぱく質などが考えられ、高曲率な膜領域に局在し安定化させる効果を持つ。実際、多くのオートファジー関連たんぱく質は曲率因子となりえる。このモデルにおいて隔離膜の形態は、膜の曲げ弾性エネルギーと曲率因子の混合エントロピーエネルギーからなる全体エネルギーによって決定される。

この曲率因子による形態制御モデルを用いて膜の形態変化を解析した結果、膜面積の増加とともに、膜の安定な形態としてディスク、カップ、球状と連続的に変化し、オートファゴソーム形成過程でみられる隔離膜の形態変化と一致することがわかった。これは、膜面積の増加とともに曲率因子の膜上分布が変化することで、中間状態のカップ状態を安定化し隔離膜の連続的な形態変化が可能になったためである。曲率因子はディスク状では高曲率なリムに局在し、カップ状では正の曲率を持つ外膜に分布することで、それぞれの状態を安定化させている。

次に、数理モデルの解析結果と細胞内で観察される隔離膜の形態変化の定量的比較を行なった。オートファジー関連たんぱく質である LC3B (膜全体に存在) と ATG2A (リムに存在) を蛍光標識し、隔離膜の動態を生細胞ライブイメージング観察した (図 4 A)。このイメージングデータから各時刻における隔離膜の膜面積と湾曲度を定量化し、数理モデルによる解析結果と比較した。その結果、数理モデルは生細胞イメージングから得られた隔離膜の形態変化を定量的に予測可能であった。

4. 今後の計画・展望

現在、実験研究者と共同研究を行い、数理モデルで予測した曲率因子に相当するたんぱく質の同定を行っている。

2021年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

- 1) ◦境 祐二, 小山-本田 郁子
「オートファゴソーム形成の物理モデル」,
『医学のあゆみ』 272(9) 758-762, 2020.
- 2) ◦境 祐二
「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」,
『生物物理』 62(1), 50 - 52, 2021.

【口頭発表】

- 1) ◦境祐二,
「Modeling Membrane Morphological Change during Autophagosome Formation」,
『理化学研究所 数理創造プログラム iTHEMS Seminar』, オンライン, 2021年5月.
- 2) ◦境祐二, 高橋暁, 小山-本田郁子, 齊藤知恵子, 水島昇,
「オートファゴソーム形成における 隔離膜形態の標準化と数理モデル」,
『第14回オートファジー研究会』, オンライン, 2021年10月.
- 3) ◦境祐二,
「オートファゴソーム形成の膜物理」,
『形の細胞生物学：理論と実験で迫る』, オンライン, 2021年11月.
- 4) ◦境祐二,
「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」,
『京都大学ウイルス・再生医科学研究所セミナー』, オンライン, 2022年2月.