

プロジェクト名(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

真核細胞内の DNA (メートルオーダー)は、ヒストンと呼ばれるタンパク質と結びついたクロマチンとして存在しており、細胞核内に折りたたまれて存在している。細胞分裂時には、クロマチンはさらに凝縮し、高さ 5 μm 、幅 1 μm 程度の棒状構造 (染色体)となる。染色体凝縮は、メートルオーダーからマイクロメートルオーダーに跨がる非平衡現象であり、生物学のみならず非平衡物理としても重要である。

染色体は、連続したクロマチンループによって構成されており、そのループの根元にはコンデンシンと呼ばれるタンパク質複合体が局在している。染色体形成には、コンデンシンが必要不可欠であることが知られており、その機能について多くの報告がなされている。例えば、コンデンシンには DNA に付着しループを作る機能や、DNA の中心軸自体がねじれた構造 (writhe, supercoil)を作る機能が知られている。ところが、それらの機能が染色体凝縮において、どのように影響を及ぼすかはまだ明快ではない。

そこで、染色体の構造における DNA の supercoil 生成 (ねじれ生成)の役割を明らかにすることを目的として研究を行った。

2. 具体的な利用内容、計算方法

利用者は染色体の構造における DNA の supercoil 生成 (ねじれ生成)の役割を明らかにするべく、粗視化分子動力学シミュレーション (ランジュバンシミュレーション)を行った。

DNA のねじれ構造を取り入れたモデル高分子として、ビーズがバネで連なったモデル高分子 (バネ-ビーズモデル)の各ビーズに排除体積のない粒子 (ダミー粒子)をバネで取り付けたものを用いる。ここでは、隣り合うダミー粒子をバネでつなぎ、鎖の中心軸まわりのねじれに対する弾性 (twist 弾性)を課した。さらに、ビーズ間やダミー粒子間に曲げ弾性を導入することで、writhe に対する弾性をも課した。

コンデンシンの機能のモデルとして、モデル高分子のビーズに付着し、そのビーズを押し出すことでループを形成する機能 (ループ押し出し)を取り入れた。さらに、ループ押し出しと同時に、ダミー粒子の角度を変化させていくことで、twist 変形を伴うループ押し出しを表現した。

Twistable-bendable model chain の端点を固定し、twist 変形を伴うループ押し出しを課した時のねじれ構造を明らかにした。

3. 結果

端点間の距離が比較的短いとき (1000 beads の chain に対して 250 beads の端点間距離)、twist の一部が writhe へと変換される。このとき、コンデンシンが局在して作るループ内外に writhe が生成されることがわかった。これにより、正味のループの長さが大きくなりうる。

一方、端点間距離が比較的長いとき (1000 beads の chain に対して 750 beads の端点間距離)、コンデンシンが局在しているループ内にはのみ twist と writhe とが生成されることがわかった。このときは、正味のループの長さはコンデンシンが形成しているループ長と等しくなる。端点間距離が比較的長い場合は、ループ形成時に、鎖が引き延ばされており、ループ外には writhe を作り得ないためである。

4. まとめ

Twist 変形を伴うループ押し出し機構によって得られるループ構造について、ランジュバンシミュレーションを用いて明らかにした。端点間距離が短い場合 (細胞内の状況に対応すると思われる)、writhe がループを超えて伝搬し、正味のループ長を大きくする。端点間距離が長い場合 (DNA の端点をガラス基板上に付着させた実験状況 (DNA カートン)に対応すると思われる)、twist と writhe とがループ内でのみ蓄積する。

これらの結果は、端点間距離に依存して、twist 弾性や writhe 弾性 (曲げ弾性)によるエネルギー伝搬の様相が変わることが示唆する。

5. 今後の計画・展望

今後は、ランジュバンシミュレーションを用いて、ねじれに対するエネルギー伝搬や緩和の様相を明らかにする。そのために、ねじれ変形に対する緩和を波の重ね合わせ (緩和モード)で記述し、どの波長の波が支配的かを明らかにする。

2022年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

H. Yokota and M. Tachikawa, “Evaluation of loop formation dynamics in a chromatin fiber during chromosome condensation”, *Prog. Theor. Exp. Phys.* **2022**, 053J01 (2022).

【口頭発表】

(予定)西村芳樹, 横田宏, “クラミドモナスの細胞分裂時における葉緑体内 DNA の粗視化分子動力学シミュレーション”, 日本物理学会 2023 年春季大会, オンライン開催, 2023 3.22.

横田宏, 立川正志, “Loop structure and its net loop size via one sided loop extrusion with twist deformation”, 第 40 回染色体ワークショップ・第 21 回核ダイナミクス研究会, オンライン開催, 2022 12. 20.

横田宏, 立川正志, “Twist 変形を伴う片側ループ押し出し機構によるループ構造のループ長さ依存性”, ソフトバイオ研究会, 明德館ビル 2F カレッジプラザ, 2022 11. 16.

横田宏, 立川正志, “Twist 変形を伴う片側ループ押し出し機構によるループ構造” 新学術・学術変革領域合同 若手の会 2022, SORA りんくう, 2022.10.31.

(招待講演) 横田宏, 立川正志, “熱的なクロマチンループ形成のダイナミクスとその妥当性” 2022 年度 遺伝研研究会「ゲノムモデリング研究会」, 国立遺伝学研究所, 2022.6.7.

【ポスター発表】

(予定) 横田宏, 立川正志 “Twist 変形を伴う片側ループ押し出し機構によるループ構造”, 日本物理学会 2023 年春季大会, オンライン開催, 2023 3. 22.

【その他(著書、プレスリリースなど)】

(解説記事)

横田宏, “成果紹介 熱的に駆動されるクロマチンループ生成のダイナミクス”, 学術変革領域 (A) DNA の物性から理解するゲノムモダリティ ニュースレター vol.3 (2022).

横田宏, “解説 エントロピー弾性と排除体積が形に及ぼす影響”, 学術変革領域 (A) DNA の物性から理解するゲノムモダリティ ニュースレター vol.3 (2022).

https://www.genome-modality.com/wp-content/uploads/2022/09/NL3_v2.pdf