

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。

また、ねじれに対する力学的な応答の影響は、染色体のみならず大腸菌内の DNA や葉緑体内の DNA などのダイナミクスにおいても指摘されている。したがって、ねじれに対する力学応答は、生物系にユニバーサルな現象と考えられ、その基本的な性質を知ることは生物物理・ソフトマター物理においても意義深いと考えられる。

2. 具体的な利用内容、計算方法

利用者は染色体の局所構造における supercoil 生成の役割を明らかにすることを目的として、twist 変形を伴うループ生成のランジュバンシミュレーションを行った。ここでは、twist や writhe を議論するために、はしご型のモデル高分子を構築し、このモデル高分子に対してループを形成しながら twist 変形を課した。昨年度は一つのループの構造を議論したが、本年度は複数のループを形成し、“ねじれ”の効果が染色体の凝集に、どの程度寄与するかを調べた。

また、より基本的な“ねじれ”のダイナミクスの特徴時間を調べるため、circular DNA を模したモデル DNA に対して twist 変形を行った後に、そのボンドをいくつか切断することを試みた。このダイナミクスは葉緑体 DNA の核様体形成の

メカニズムの有力な候補である。Twist 変形の間には、“ねじれ”に関するトポロジカル不変量 (リンキングナンバー = twist の巻き数 + writhe の巻き数)が保存されているため、twist 変形によってスーパーコイルが生成しうる。一方、ボンドを切断すると、リンキングナンバーはもはや保存されないため、生成したスーパーコイルは崩壊する。

3. 結果

Twist 変形を伴うループ押し出しによって二つのループを生成し、ループ間の距離を調べた。ループ間の距離は各ループの長さの減少関数であることが明らかとなった。これは、ループを成長させると同時に twist 変形をも課しており、長いループは大きい twist 変形を導くためである。Twist 変形により、各ループの外側にもスーパーコイルが生成され、正味のループの長さが大きくなるため、ループ間の距離が小さくなる。

ループ間の距離は、単調に減少するわけではなく、コンデンシン間の距離の 60%未満になることは無かった。この下限は、モデル高分子の曲げ弾性、twist 弾性と課した twist 変形と曲げ変形 (loop 生成)との競合によって得られる。

また、葉緑体の DNA の振る舞いを模したシミュレーションを行い、スーパーコイル生成と崩壊の時間とモデル DNA の長さとの関係を調べた。スーパーコイル生成と崩壊の特徴時間はともに、DNA 長さの増加関数となることが明らかとなった。これは、高分子の運動モードの概念を用いて解釈できる。一般に、高分子のコンフォメーション変化の緩和時間は鎖の長さのべき乗に従うためである。

4. まとめ

今年度は、染色体の局所構造の文脈で、“ねじれ”に着目したモデル高分子を構築し、曲げと twist とを同時に課した時の構造を調べた。また、葉緑体 DNA の振る舞いを模したシミュレーションを行い、その特徴時間を調べた。これらのことから“ねじれ”のダイナミクスを考える上では、より基本的な高分子の運動モードを明らかにすることが重要であるとの示唆を得た。

5. 今後の計画・展望

2023年度 利用報告書

来年度以降は、circular DNA のようなモデル高分子に対して、緩和モード解析を行う。この方法では、ランジュバン方程式を固有値問題に捉えなおし、近似的に固有値を求めることで、高分子の運動の基本的なモードを明らかにする。これにより、“ねじれ”のより基本的な運動モードやそれらのカップリングがダイナミクスをどのように支配しているかを明らかにすることができると期待される。

2023 年度 利用報告書

2023 年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】

横田宏, 西村芳樹, “細胞分裂中の葉緑体 DNA のトポロジーとそのダイナミクス”, ソフトバイオ研究会 2023, 角館公民館, 2023.11.3.

[招待講演] Hiroshi Yokota and Masashi Tachikawa, “Simulation study on “torsion” and local structure of chromosome: Loop structure via one side loop extrusion with twist deformation”, The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology, Niigata, Japan, 2023.8.31.

[査読あり] Hiroshi Yokota and Yoshiki Nishimura, “Topology-dependent Dynamics of Chloroplast DNA in Chlamydomonas during Cell Division”, International Conference of Biological Physics 2023, Soul, Korea, 2023.8.16.

【ポスター発表】

横田宏, 立川正志, “Twist 変形を伴うループ押し出し機構による染色体の局所構造”, 日本物理学会第 78 回年次大会, 東北大学, 2023.9.17.

【その他(著書、プレスリリースなど)】

[2023.11.30 投稿予定, Invited] Hiroshi Yokota and Masashi Tachikawa, “Simulation study on “torsion” and local structure of chromosome ; Loop structure via torsion-adding loop extrusion”, Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering(JASSE)特集号.