

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。

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における膜の形態変化を理解するために、本研究では100個以上の隔離膜の3次元電子顕微鏡写真を統計的に調査し、隔離膜の平均的な形状を決定した。その結果、カップ状の構造体は縦に細長く、カップの口縁は外側に反り返ったカテナイド状であるという特徴的な形態をとっていることがわかった。

次に、この特徴的な形状を理解するために、隔

離膜の形態変化を説明する理論モデルを構築した。このモデルは平均的な隔離膜形態を定量的に再現し、隔離膜の特徴的な形状(細長い形状で口縁がカテナイド状)は、主に表面積に対する口縁の大きさで決まることが明らかになった。これらの結果は、オートファゴソーム膜は非常に柔軟であり、オートファゴソーム形成時の形態変化は弾性曲げエネルギー最小化によって決まる安定した経路をたどることを示唆している。

さらに、実験グループと共同研究を行い、オートファゴソーム無形成途中にカップの口が開かない変異体は隔離膜が細長くなるという結果を得た。数理モデルを用いて解析したところ、形態が細長くなるのは、隔離膜の口が開かないため、隔離膜で隔てられた内外で細胞質成分の濃度差が生じ、それが浸透圧を生じさせることで、膜形態が広がれずに細長くなってしまふことを数理モデル解析で示した。

4. 今後の計画・展望

オートファゴソーム形成時の隔離膜の口縁は高曲率に湾曲しており、この高曲率を安定化させる機構が必要である。一方で、オートファゴソーム形成時の膜成長には小胞体からの脂質供給が必要不可欠である。近年の研究により脂質供給を担うタンパク質が同定されており、このタンパク質は、両親媒ヘリックスを持っており隔離膜の高曲率な口縁部に局在することが知られている。つまり、このタンパク質は、脂質供給と曲率安定化の両方の機能を持っていると期待される。そこで、このタンパク質の機能を分子レベルから理解するために、分子動力学シミュレーションを行う予定である。

2023年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

- 1) Kotani T, ○[Sakai Y](#), Kirisako H, Kakuta C, Kakuta S, Ohsumi Y, Nakatogawa H*, A mechanism that ensures non-selective cytoplasm degradation by autophagy, **Nature Communications**, 14, 5815, 2023.
- 2) Shinoda S, ○[Sakai Y](#), Matsui T, Uematsu M, Koyama-Honda I, Sakamaki J, Yamamoto H, Mizushima N*, Syntaxin 17 recruitment to mature autophagosomes is temporally regulated by PI4P accumulation, **eLife**, 10, 7554, 2023.
- 3) ○[Sakai Y](#)*, Mathematical model simulation of mitotic chromosome formation, **Agricultural Biotechnology**, 7, 13, 1159-1164, 2023.

【口頭発表】

- 1) ○[境祐二](#), Modeling of mitotic chromosome shaping, 細胞生物学会, 静岡, 2023年6月.
- 2) ○[境祐二](#), オートファゴソーム形成の数理モデル, 最終シンポジウム「細胞内分解研究の未来を拓く」, 東京, 2023年7月.

【ポスター発表】

- 1) ○[Sakai Y](#), Molecular dynamics of autophagosomal lipid transfer Atg2, 34th IUPAP Conference on Computational Physics, Kobe, August 2023.
- 2) ○[Sakai Y](#), Experimental determination and theoretical model of standard shapes of forming autophagosomes, 11th International Conference on Biological Physics, Seoul, August 2023.