

課題名(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. 本課題の研究の背景、目的、関係する課題との関係

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、オルガネラの形態や動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ダイナミクスや分裂期の染色体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。細胞核内に広がっていた染色体は、細胞分裂において凝縮し分裂期染色体を形成することで娘細胞への確に遺伝情報を継承する。コンデンシンが分裂期染色体形成に関与するが、どのようにコンデンシンが染色体形成ダイナミクスを静止しているかは謎のままであった。

2. 具体的な利用内容、計算方法

数理モデルと分子シミュレーションを組み合わせることで、オートファジーの膜ダイナミクスや分裂期の染色体ダイナミクスを解析した。

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、形成途中のオートファゴソーム膜の 3 次元電子顕微鏡写真を統計的に調査し、平均的な膜形態を決定した。次に、この特徴的な

膜形態を説明する理論モデルを構築した。この理論モデルは実験で得られた形成途中のオートファゴソームの平均的な膜形態を定量的に再現した。これらの結果は、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。また、オートファジーにおいてミトコンドリアを選択的に隔離し分解するマイトファジーがある。マイトファジーにおいてレセプター分子がミトコンドリア上に液滴を形成することでオートファジーに認識され隔離される。このレセプター分子の選択的な液滴形成を説明する理論モデルを構築した。この理論モデルは実験で得られたレセプター分子の選択的な液滴形成とその局在変化を再現した。

分裂期における染色体内部のクロマチン動態を理解するために、一分子イメージングによるクロマチン動態解析とシミュレーションによる理論解析を行った。コンデンシンが染色体内のクロマチンをクリップループを形成することで、分裂期染色体内部のヌクレオソーム動態が抑制されることを示した。

4. 今後の計画・展望

オートファゴソーム膜形成には脂質を小胞体から供給する必要がある。近年、脂質輸送分子が発見され、その分子機構に注目が集まっている。今後は、分子シミュレーションを行い、脂質輸送メカニズムの解明を行う予定である。また、分裂期染色体のセントロメアに微小管が結合することで、娘細胞への適正な分配が行われる。今後は、分子シミュレーションを行い、セントロメア形成メカニズムの解明を行う予定である。

2024 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

- 1) Hibino K, ○Sakai Y, Tamura S, Takagi M, Minami K, Natsume T, Shimazoe M A, Kanemaki M T, Imamoto N, Maeshima K*, Single-nucleosome imaging unveils that condensins and nucleosome-nucleosome interactions differentially constrain chromatin to organize mitotic chromosomes, Nature communications 15(1) 7152, 2024.
- 2) ○Sakai Y*, Takahashi S, Koyama-Honda I, Saito C, Mizushima N, Experimental determination and mathematical modeling of standard shapes of forming autophagosomes, Nature communications 15(1) 91, 2024.
- 3) Yang Z, Yoshii S R, ○Sakai Y, Chino H, Knorr R L, Mizushima N*, Autophagy adaptors mediate Parkin-dependent mitophagy by forming sheet-like liquid condensates, accepted in EMBO J, 2024.

【口頭発表】

- 1) ○境祐二, Modeling mitotic chromatin dynamics, 遺伝研研究会「第 2 回ゲノムモデリング研究会」, 静岡, 2024 年 2 月.
- 2) ○境祐二, オートファゴソーム形成の数理モデル, 横浜市立大学生物物理セミナー, 神奈川, 2024 年 5 月.
- 3) ○境祐二, 分裂期染色体ダイナミクスの粗視化シミュレーション, 生体分子の MD・粗視化 MD シミュレーション, 神奈川, 2024 年 8 月.
- 4) ○境祐二, 分裂期染色体の粗視化シミュレーション, 学術変革領域研究(A)バイオリジカルクラスター第一回領域会議, 北海道, 2024 年 10 月.

【ポスター発表】

- 1) ○Sakai Y, Molecular dynamics simulation of lipid transfer for autophagosome formation, 21st IUPAB Congress 2024 (IUPAB2024), Kyoto, June 2024.
- 2) ○Sakai Y, Experimental determination and theoretical model of standard shapes of forming autophagosomes, 11th International Conference on Biological Physics, Seoul, August 2023.
- 3) ○Sakai Y, Molecular Dynamics Simulation of lipid transfer and curvature generation by Atg2, 第 16 回オートファジー研究会, 静岡, 2024 年 10 月.

【その他(プレスリリース)】

- 1) 超解像顕微鏡が解き明かす染色体凝縮の仕組み ～コンデンシンが「DNA クリップ」として働く～, https://www.nig.ac.jp/nig/images/research_highlights/PR20240822.pdf.
- 2) オートファゴソーム標準形態の実験的決定と数理モデル —オートファジーを司る膜構造体の形の特徴を実験と理論で解明—, <https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400230461.pdf>.