

平成 22 年 5 月 18 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間： 2008 ～ 2009
 課題番号：20840027
 研究課題名（和文） 長鎖 DNA の高次構造転移とその生物学的意義
 研究課題名（英文） Conformational transition of giant DNA molecules and its biological significance
 研究代表者
 坂上 貴洋 (SAKAUE TAKAHIRO)
 九州大学・理学研究院・助教
 研究者番号：30512959

研究成果の概要（和文）：

近年の実験技術の進展により、DNA やタンパク質などの生体高分子の振舞いを一分子レベルで観測し、操作することが可能となってきた。このような背景のもと、本研究では、一分子レベルでの生体高分子の振舞いを記述する理論的枠組みを構築、整備した。基礎物性のみならず、それを通じての生命科学における応用や生物学的意義も念頭に置き、物理学的視点からの提案を行った。

研究成果の概要（英文）：

Motivated by the recent progress in the single molecule experiments, we have theoretically studied the behaviors of single (bio)polymers from various viewpoints. Examples include (i) the folding transition of giant DNA molecules, (ii) the decompression and escape dynamics of polymers and (iii) the topological effect in circular DNAs, etc. In addition to the fundamental material properties, we have also discussed their biological implications as well.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,230,000	369,000	1,599,000
2009 年度	1,040,000	312,000	1,352,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,270,000	681,000	2,951,000

研究分野：統計物理学

科研費の分科・細目：生物物理・化学物理

キーワード：DNA、高分子物理学、非平衡ダイナミクス、トポロジー

1. 研究開始当初の背景

大きな背景の一つとして、「ナノバイオロジー」という研究分野の勃興が挙げられる。一分子観察/操作の技術により、従来の巨視的な測定では集団平均の中に埋もれていた、生体内の不均一性や、更には単一分子レベル

の確率的な振舞いが見えてくるようになってきたのは特筆すべきことである。このことは、生命現象の物理学的研究における大いなる可能性を与えると共に、新たな視点、枠組みを要求しつつある。

特に注目する現象として、「長鎖 DNA に見

られる高次構造転移」を想定していた。また、関連する重要な課題として、微小空間における DNA の振舞いや、環状 DNA におけるトポロジー効果などが脚光を浴びていた。

2. 研究の目的

硬くて長い荷電高分子鎖の統計物理学的解析という視点から、長鎖 DNA の高次構造転移に見られる多様な現象の背景にある物理的メカニズムを明らかにすることを第一の目的とする。さらに、高次構造レベルでの DNA の基礎物性に基づき、高次構造と遺伝子発現の自己制御のメカニズムとの関連を探究していき、物理学的視点から、生体内での DNA の機能という問題に光をあてる。研究テーマはこれに限定的ではなく、微小空間での DNA の振る舞いや、環状鎖の統計物理学など、関連する重要課題にも積極的に取り組み、長鎖 DNA の基礎物性の包括的理解に寄与することを大きな目的とする。

3. 研究の方法

長鎖 DNA の折り畳み転移の研究においては、長鎖故の膨大な内部自由度と共に、分子鎖の局所的硬さによる、凝縮状態における方向秩序（配向）の可能性を考慮することが本質的に重要となる。これらを正確に考慮することは容易ではなく、解析計算ではなんらかの大胆な近似が必要となり、それにより重要な側面が見落とされる可能性が大きい。また、計算機シミュレーションでも、長鎖の折り畳み計算は計算時間が膨大となり容易ではない。本研究では、Monte Carlo 法と、slithering move という試行動作を組み合わせることにより、有効に配置空間を探索出来ることを見出し、長鎖 DNA の折り畳み転移を系統的に検討した。

また、微小空間に閉じ込められた DNA の振る舞いや、環状 DNA 鎖の理論的研究については、スケーリング理論による解析を中心に研究を進めた。

4. 研究成果

(1) 高分子鎖の脱凝縮過程のダイナミクス：

数多くある高分子鎖の折り畳み過程についての研究に対し、どういうわけか逆過程 (unfolding) についての研究はあまり見受けられない。しかし、folding と同様、unfolding も高分子科学における基礎的問題である。unfolding をより広い視点から

decompression 過程として捉え、それは一般的に非線形拡散方程式により記述されることを示した。unfolding 過程以外の例として、壁にあいた微小な穴から抜け出ていく ejection 過程も解析し、それらの特徴的緩和時間や動的指数を導出した (Figure 1)。

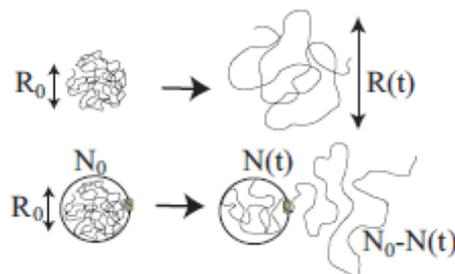


Figure 1: Schematics of [top] expansion (unfolding) and [bottom] ejection processes.

(2) 長鎖 DNA の折り畳み転移：

長鎖 DNA の折り畳み転移の研究においては、長鎖故の膨大な内部自由度と共に、分子鎖の局所的硬さによる、凝縮状態における方向秩序（配向）の可能性を考慮することが本質的に重要となる。本研究では、有効に配置空間を探索出来る Monte Carlo アルゴリズムを用い、長鎖においては、配向秩序を有する core がコイル状の fringe により囲まれた core-shell 構造が、あるパラメータ領域で安定に出現することを見出し、それにより、折り畳み転移の様相が大きく変わることを示した。

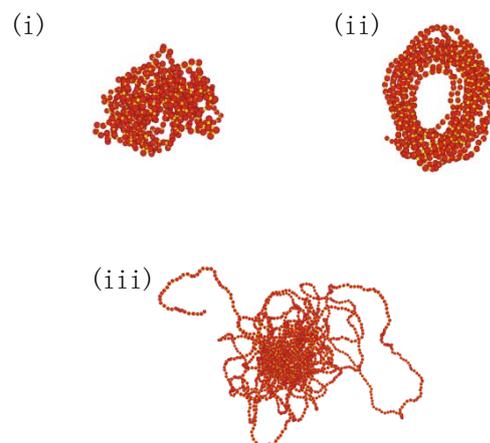


Figure 2: 高分子鎖の折り畳み構造。従来から知られてきた (i) グロビュール, (ii) トロイドの他、長い半屈曲鎖では、新たな対称性をもつ (iii) core-shell 構造が出現する。

(3) 微小空間内に於ける生体高分子混合系の構造形成:

マイクロメートルスケールの微小空間に、濃厚 DNA と F-actin の混合溶液を封入すると、バルクでは見られない特異な相分離挙動と構造形成が観察される。これについて、F-actin の持続長と微小空間のスケールとの競合により生ずる、F-actin が入り込めない領域 (exclusion zone) に着目し、バルクでの現象と比較しながら観測結果の定性的理解を得た。この系は、primitive な意味での細胞核環境の模倣系と見なすことが出来、得られた結果は、生物学的にも興味深いと期待される。

(4) 二次元環状鎖における長距離ボンド相関:

短距離相互作用のみを持った熱的に揺らいでいる鎖状分子においては、角度相関は指数関数的に減衰し、その特徴的長さは持続長と呼ばれ、鎖を特徴づける重要な物質定数となっている。ところが、最近、原子間力顕微鏡を用いた一分子観測に基づいた環状 DNA 鎖のボンド相関関数の測定により、鎖の全長に渡る長距離角度相関が出現することが見出された。これについて、ボンド相関関数の異常性の本質は、トポロジカルな相互作用にあることを突き止め、環状鎖の統計的構造を記述する定量的理論を構築した。

(5) 界面での拡散について:

水と油の界面における界面活性剤の拡散挙動は、水、油の粘性率に依存する。第ゼロ近似的には、拡散係数は、水、油の平均の粘性率に逆比例することが予想されるが、ごく最近の実験結果は、水と油の粘性率の差も重要な因子であることを示唆している。この現象に対し、界面上の横方向拡散に加え、縦方向の揺らぎを取り入れたモデルを解析し、これら二自由度のカップリングにより、実験結果が定性的に再現されることを示した。

(6) Driven translocation の分子論:

長い DNA や、RNA、タンパク質などの紐状の分子は、非常に小さな穴を通過することができる。この紐状分子特有の輸送形態は translocation と呼ばれており、近年、生命科学方面で脚光を浴び、精力的に研究が進められているが、理論的記述は不完全であった。このような状況下、外場駆動の translocation における本質は、紐に沿って

の張力伝播に伴う非平衡ダイナミクスであることを指摘し、様々な実験、数値シミュレーションの結果を首尾一貫して説明できる一般的な理論を構築し、統一的な視点を与えた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- 1, T. Sakaue and T. Ohta, "Probing Nonequilibrium Fluctuation through Linear Response", Phys. Rev. E, vol. 77, 050102(R) (2008).
- 2, Y. Higuchi, T. Sakaue and K. Yoshikawa, "Chain Length Dependence of Folding Transition in a Semiflexible Homo-polymer Chain: Appearance of a Core-shell Structure", Chem. Phys. Lett., vol. 461, 42 (2008).
- 3, T. Sakaue and N. Yoshinaga, "Dynamics of Polymer Decompression: Expansion, Unfolding, and Ejection", Phys. Rev. Lett., vol. 102, 148302 (2009).
- 4, A. Kato, E. Shindo, T. Sakaue, A. Tsuji and K. Yoshikawa, "Conformational transition of giant DNA in a confined space surrounded by a phospholipid membrane", Biophysical Journal, vol. 97, 1678-1686 (2009).
- 5, M. Negishi, T. Sakaue and K. Yoshikawa, "Mismatch of bulk viscosity reduces interfacial diffusivity at an aqueous/oil system", Phys. Rev. E, vol. 81, 020901(R) (2010)..
- 6, T. Sakaue, "Sucking genes into pores: Insight into driven translocation", Phys. Rev. E, vol. 81, 041808 (2010)
- 7, T. Sakaue, A. Mikhailov, R. Kapral, "Nanoscale Swimmers: Hydrodynamic Interactions and Propulsion of Molecular Machines", The European Physical Journal B, in press.
- 8, M. Negishi, T. Sakaue, K. Takiguchi and K. Yoshikawa, "Cooperation between giant DNA molecules and actin filaments in a microsphere", Phys. Rev. E, in press.

[学会発表] (計 4 件)

- 1, 坂上 貴洋, 「界面での拡散について」日本物理学会 2009 年秋季大会、2009 年 9 月 27 日、熊本大学

2、T. Sakaue, “Two topics on diffusion”, The 5th Kyushu University–Pukyong Natl University Joint Symposium on Sciences, 2009/11/13, College of Natural Sciences, Pukyong National University.

3、T. Sakaue, “Asymmetric response and fluctuation in nonequilibrium steady state”, Open Statistical Physics, 2010/3/10, Open University, UK.

4、坂上 貴洋、太田 隆夫「非相溶性ブレンドのせん断流下での電場応答」日本物理学会 第65回年次大会、2010年3月23日、岡山大学

〔図書〕(計 1 件)

T. Sakaue and K. Yoshikawa, Water and Biomolecules: Physical Chemistry of Life Phenomena, chapter 3 “Transition in the Higher-order Structure of DNA in Aqueous Solution”, Springer (2010) (23 pages)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.stat.phys.kyushu-u.ac.jp/~sakaue/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂上貴洋 (SAKAUE TAKAHIRO)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号 : 3 0 5 1 2 9 5 9

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :