

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月6日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23651201

研究課題名（和文） 転写ファクトリーの熱力学と情報処理の研究

研究課題名（英文） A study of thermodynamics and Information processing in the transcription factory

研究代表者

井原 茂男 (IHARA SIGEO)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授

研究者番号：30345136

研究成果の概要（和文）：

真核生物における転写過程において、転写を担うポリメラーゼ(RNAPII)の流れをセルオートマトンで定式化し、流れの動的、熱力学的性質を調べた。その結果、RNAPIIのTSSへの入射のタイミングで表されるRNAPIIの相関、RNAPIIの領域毎の速度差で表されるクロマチン修飾等の経路の途中の障害物の大きさ、さらにはRNAPIIのジャンプ確率で表されるクロマチンのループの3次元空間位置に依存して、転写ファクトリーにおけるRNAPIIの流れの動的、熱力学的性質が大きく変化することをみいだした。

研究成果の概要（英文）：

RNA polymerase II (RNAPII) molecule is responsible for transcription that is a central cellular process. To reveal the principles of transcription, we have derived a mathematical model for RNAPII from the high-resolution molecular biological data. Cellular automaton simulations show that the cooperative motions of RNAPII molecules that represented by the injection timing of TSS, the barriers of the roadblocks due to the chromatin modifications that represented by the velocity gap, and the chromatin loop positions represented by the jump probabilities of RNAPII affect the dynamical and thermo-dynamical properties of transcription factory.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：ゲノム科学

科研費の分科・細目：システムゲノム科学

キーワード：モデル化、シミュレーション、転写過程、散逸構造

## 1. 研究開始当初の背景

非平衡統計物理学、非平衡熱力学の発展により、非平衡状態にある少数分子の集団の熱的性質を調べることが可能になってきた。しかし、従来はこれらの手法は生物分子、特にミオシンの運動、RNAの結合の乖離、DNAの複製過程に適用され

てきているが、分子生物の中心課題である転写過程には適用されていない。

## 2. 研究の目的

そこで、転写過程、特に報告者が最近見出した転写を担うポリメラーゼ (RNAPII) 間の長時間かつ大域的な協調

運動に適用し、最近提唱されている数百の RNAPII と転写関連の蛋白質群からなる転写ファクトリーの形成過程とその熱力学および情報処理のメカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

既存の実験データを一粒子の集団として扱う情報処理と、セルオートマトン方法による数理的な RNAPII の移動のシミュレーションによるモデル計算の結果を比較することで、マルコフ過程に近い定式化を進め、RNAPII の流れを求め、その結果から転写ファクトリーにおける熱力学的状態を推定するアプローチを採用した。

### 4. 研究成果

1) RNAPII の運動状態を決定する方程式を求め、2) 実験データから方程式が成立することを確かめ、さらに、3) 最適なパラメータを精密に決定した。RNAPII の運動の流れとして定義し、イントロンとエクソンとの間で RNAPII の速度の差を定量的に求めた。RNAPII の TSS への入射時間間隔とのかねあいで、RNAPII の速度差が小さいときは自由流れ、大きくなると渋滞をともなった流れになること、その物理的なパラメータの条件等、熱力学と情報処理のメカニズムの一端を明らかにした。この成果は米国物理学会誌 Physical Review に投稿し受理された。

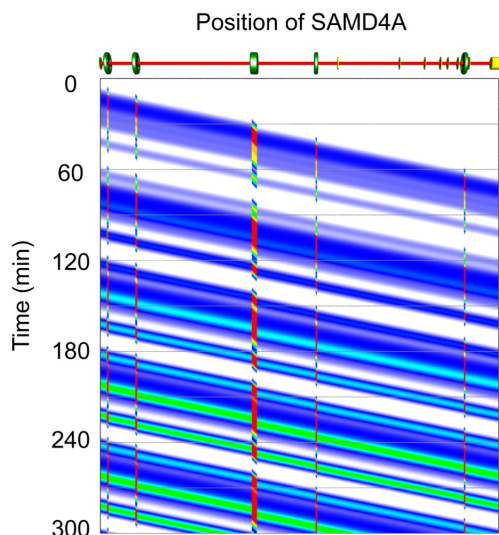


図1 転写におけるポリメラーゼの自由流れの時空表示の様子。ポリメラーゼは青の部分で自由流れ、赤の障害物の部分で速度低下をする。図にはないが、入射

タイミングと障害物による速度がある程度以上遅くなると渋滞がおこるようになる。

次に、転写ファクトリーの形成に必要なヒストンの可動状態を RNAPII の確率変化から表現する数理モデルの構築を行った。ジャンプ確率によって熱力学を表現する自由エネルギーを表現し、さらにジャンプ確率に時間変化を導入してファクトリーの形成を表現した。これによって、ファクトリーの形成過程とその熱力学および情報処理のメカニズムの解析のための簡単ではあるが、一般的な表現を確立した。

上記モデルが実問題に適用できることを、200kb 以上の長い遺伝子の実験結果を用いて評価した。まず、転写の初期過程における具体的なジャンプ確率を定め、ヒストンの可動状態を考慮しつつ様々な物理量を求めた。従来モデルでは説明できなかった実験結果をより定量的に説明することができた。これにより、実問題に上記モデルが適用可能であることを示した。この結果を論文としてまとめ、Physical Review に投稿し受理された。この成果に関してアウトリーチ活動を行った。輸送過程の表現を数学的により簡潔にした論文を京都大学数理解析研究所にて発表し査読のあるその講究録別冊に受理された。

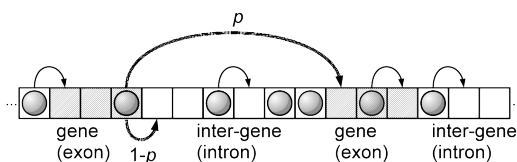


図2 三次元的なポリメラーゼのジャンプを一次元の確率的な長距離ジャンプとして表した数理モデルのイメージ

### 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3件)

① Yoshihiro Ohta, Tatsuhiko Kodama, and Sigeo Ihara, 'Cellular-automaton model of the cooperative dynamics of RNA polymerase II during transcription in

human cells', Phys. Rev. E 84, 041922 (2011) [15 pages]  
URL:<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.84.041922>  
DOI:10.1103/PhysRevE.84.041922  
PACS:87.15.hj, 87.16.A-, 05.45.-a, 05.60.Cd

② Yoshihiro Ohta, Akinobu Nishiyama, Yoichiro Wada, Yijun Ruan, Tatsuhiko Kodama, Takashi Tsuboi, Tetsuji Tokihiro, and Sigeo Ihara, 'Path-preference cellular-automaton model for traffic flow through transit points and its application to the transcription process in human cells', Phys. Rev. E 86, 021918 (2012) [11 pages]  
URL:<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.86.021918>  
DOI:10.1103/PhysRevE.86.021918  
PACS:87.16.A-, 87.15.hj, 05.45.-a, 47.63.-b

③ Yoshihiro Ohta and Sigeo Ihara, 'Ultradiscrete Modeling and Simulation for Gene Transcription' Publications of the Research Institute for Mathematical Sciences (Supplement) in press.

[学会発表] (計2件)

① 大田佳宏 'Ultradiscrete Modeling and Simulation for Gene Transcription' 数理解析研究所共同研究集会「非線形離散可積分系の拡がり」(招待講演) 京都大学益川ホール (京都府) 2012年08月20日~2012年08月22日

② Sigeo Ihara 'Modeling and Simulation for Gene Transcription', Moduli Spaces and Macromolecules, (招待講演: 2013年5月17日), Institut des Hautes Études Scientifiques (IHES), Bure sur Yvette, France, 2013年5月14日-2013年5月18日

[図書] (計1件)

井原茂男 バイオインフォマティクス新機能抗体開発ハンドブック  
浜窪隆雄 監修 (2012年8月28日 発行) 112-117

[産業財産権]

○出願状況 (計 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 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.lsbm.org/staff/ihara.html>

真核生物の転写過程の新たなモデルを提案

<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/todai-research/research-news/rnapii-jumps-to-take-a-shortcut/>

真核生物の転写過程ではポリメラーゼがジャンプしている! —領域横断チームで新たな転写モデルを提案—

<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/whatsnew/06.html> Research Report

<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/rcast/newsletter/pdf/news80.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井原茂男 (IHARA SIGEO)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授

研究者番号：30345136

(2)研究分担者

大田 佳宏 (OHTA YOSHIHIRO)  
東京大学・先端科学技術研究センター・特  
任助教  
研究者番号：80436592

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：