

巨大 DNA の高次構造変化による 大域的な遺伝子活性スイッチングのモデル

京大院理 武仲能子

遺伝子活性の on/off スwitchングは、特異的な DNA の塩基配列と制御因子間での、鍵と鍵穴的な相互作用のネットワークにより制御されていると理解されている。しかしこの特異的な相互作用に基づく遺伝子活性の on/off スwitchングは、微小な細胞空間内における制御因子の数ゆらぎの効果により、ロバストな活性スイッチングが不安定になるといった根本的な問題を含んでいる。また最近、数分間に数千という遺伝子が一斉に活性化する¹といった、これまでのネットワークモデルによる制御だけでは説明困難な実験結果も報告されてきている。これらの結果を受けて、特異的な相互作用による詳細で局所的な遺伝子活性制御に加えて、多数の遺伝子の on/off 制御が可能であるようなロバストで大域的なメカニズムの必要性が示唆されてきた。そこで本研究では、遺伝子活性の on/off スwitchングに巨大 DNA の折り畳み構造転移を取り入れた、新たな数理モデルを提案する。既にこれまでに、長い DNA 単分子は溶媒環境の変化に伴って Coil/Globule 状態間の相転移的な折り畳み構造変化を起こし、また naked DNA に関しては、この転移に伴って遺伝子活性も on/off 制御される²ことが報告されている。

ゲノム DNA に見られるような、巨大 DNA 分子鎖のセグメント密度を表すパラメータを η 、各々の mRNA とタンパク質の量をそれぞれ r_i 、 p_i 、各 k_i を正の定数としたとき、以下のシステムを考える (Fig. 1)。

$$\varepsilon \frac{d\eta}{dt} \sim -\frac{dF}{d\eta} = -k_1\eta(\eta-1)(\eta-\frac{1}{2}) + k_2(\zeta - \zeta_0) \quad , \quad \frac{dR}{dt} = k_3(1-\eta) - k_4R + k_R\zeta \quad ,$$

$$\frac{dP}{dt} = k_5R - k_6P + k_P\zeta, \quad \zeta = \sum_i^n k_{ri}r_i + \sum_i^n k_{pi}p_i \equiv R + P,$$

このモデルでは、DNA のコイル部分から転写翻訳されたネットワークによる環境 (ζ) の変化が、巨大 DNA の折り畳み転移を引き起こす。この折り畳み転移は、数百キロ塩基対以上の領域で起きる現象であり、このモデルによると多数の遺伝子が同時に on/off を示すことが説明できる。発表では、細胞内のゲノム DNA がとっていると考えられる分子内相分離構造についても議論する予定である。

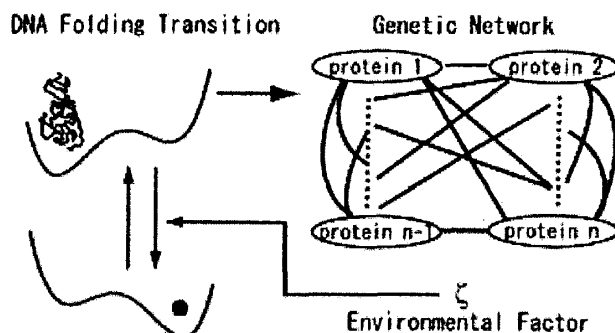


Fig.1 Schematic presentation of dynamics.

¹M. Radonjic et al., *Molecular Cell*, **18**, 171 (2005).

²A. Yamada et al., *Appl. Phys. Lett.*, **86**, 223901 (2005).