

課題名 (タイトル) :

生体分子の粗視化/全原子シミュレーション

利用者氏名 : ○検崎博生

所属 : 情報基盤センター 和光ユニット

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

遺伝情報を担う DNA は細胞核の中でコンパクトなクロマチン構造をとって格納されている。クロマチン構造は階層的な構造をとっていて、最も基本的なユニットはヌクレオソームであり、ヒストン八量対の周りを DNA が 1.7 周ほど巻き付いた構造をとっている。ヌクレオソームは複数集まって繊維状の構造をとっていると考えられているが、その実態については明らかになっていないことも多い。

ヌクレオソームはリンカーDNA によって繋がっているが、その長さがヌクレオソーム間の相互作用にどのように影響を与えているかはよく分かっていない。DNA は 2 重らせん構造を取っているが、約 10 塩基対でらせんの軸に沿って 360 度も回転する。よって、リンカーDNA が数塩基対変わると、ヌクレオソーム間のリンカーDNA を軸とした角度が大きく変化するので、隣り合うヌクレオソーム間の相互作用にも大きな影響を与えられられる。

そこで、昨年度は粗視化モデルで 25 塩基対のリンカーDNA を用いて、ヌクレオソーム間の相互作用を調べたが、今年度はさまざまな長さのリンカーDNA で、ダイヌクレオソームの相互作用がどのように変わるかを調べた。

2. 具体的な利用内容、計算方法

計算方法は昨年度も用いたタンパク質/DNA の粗視化モデルで、タンパク質はアミノ酸 1 つを 1 粒子、DNA は塩基、糖、リン酸をそれぞれ 1 粒子として扱う。タンパク質は AICG2+モデル、DNA については 3SPN. 2C モデルを用いる。昨年度は Go-like モデルと 3SPN. 1 モデルを用いたが、特に DNA のモデルとして 3SPN. 2C を用いたことにより、DNA の曲げやねじりなどの物理的性質をよ

りよく再現できるようになっている。

DNA リンカーの長さを 5-50 塩基対の間でさまざまな長さのダイヌクレオソーム構造を作成し、シミュレーションを行った。塩強度は 100, 150, 200mM を使い、300K の一定温度の計算を行い、それぞれ 10 回程度の異なる乱数の計算を行った。

3. 結果

DNA のリンカーの長さが 30 塩基対のときは、2 つのヌクレオソームの側面が重なり合うスタックした構造を取ることが多かった。このとき、100mM では完全にスタックした構造を取ることが少しあり、部分的にスタックする構造が一番安定となった。ヌクレオソームの外側の輪の部分で相互作用するサイドバイサイド構造を取るものもあった。150mM では完全にスタックすることはなくなり、部分的なスタック構造とサイドバイサイド構造が安定となった。200mM では、サイドバイサイド構造が安定となった。

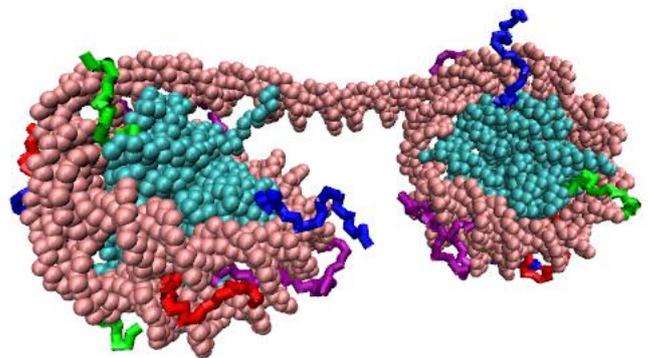


Figure 1

30 塩基対のリンカーDNA でつながったダイヌクレオソーム。

25 塩基対の場合は、スタックする構造はあまりなく、サイドバイサイド構造が安定となった。ただし、スタックする場合もサイドバイサイド構造も、リンカーDNA

を軸としたヌクレオソーム同士の向きが、30 塩基対の時と逆となった。これは DNA の 2 重らせんが 5 塩基対で 180 度程度回転することによると考えられる。

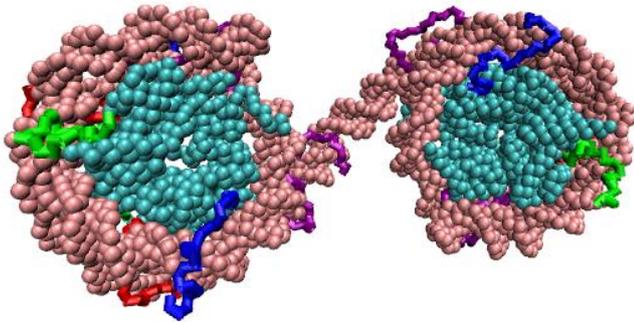


Figure 2

25 塩基対のリンカーDNA でつながったダイヌクレオソーム。30 塩基対の場合とは、ヌクレオソーム間のリンカーDNA に沿った回転角が正反対になっている。

次に、21 塩基対から 30 塩基対まで 1 つずつ変化させたシミュレーションを行ったところ、21-25 塩基対と 26-30 塩基対でそれぞれ類似した構造の分布となることが分かった。また、より長いリンカーDNA を使ってシミュレーションを行ったところ、40 塩基対の場合は 30 塩基対と似た結果となり、35 塩基対の場合は 25 塩基対と似た結果となった。

また、低い塩強度の 100mM では、2 つのヌクレオソーム間に比較的強い相互作用が働き、一旦構造ができると安定な構造を取る傾向があった。一方、高い塩強度の 200mM ではヌクレオソーム間の相互作用はかなり弱いものであった。生理条件に近い 150mM ではヌクレオソーム間の相互作用は中間的なもので、安定した構造を取ることもあるが、すぐに構造がゆらいで別の構造に遷移するというものであった。ただし、この粗視化モデルでは静電相互作用が簡易なものであるため、塩強度の絶対値も正確なものではないので、実験などと比較する必要がある。

最後に、昨年度ではリンカーDNA の長さ 25 塩基対の時にシミュレーションを行いスタックした構造を観測したが、今年度の結果では、25 塩基対ではスタックした構造は安定でなく、むしろ 30 塩基対でスタックした構

造が安定となった。これは DNA のモデルが 3SPN. 1 から 3SPN. 2C に変わったためであり、3SPN. 1 では DNA のねじりなど性質の正確性が低いために、実際と数塩基対のずれが生じたためであると考えられる。ただし、3SPN. 2C モデルでは、より正確性の高いモデルとなったが、現実の DNA とのずれは残っているとは考えられる。また、DNA の配列やヌクレオソーム構造の変化によってもリンカーDNA の長さ依存性は数塩基対影響される可能性があると考えられる。

4. まとめ

さまざまなリンカーDNA の長さのダイヌクレオソームの計算を行った。その結果、ダイヌクレオソーム間の相互作用が、リンカーDNA の長さにより大きく変化した。DNA の二重らせんは約 10 塩基対で 360 度回転するが、その回転の角度によりダイヌクレオソーム間の相互作用が周期的に変わり、大きく 2 つに分かれることが分かった。

5. 今後の計画・展望

今年度はダイヌクレオソーム間の相互作用についてさまざまなことが明らかになったので、来年度はトリヌクレオソームの相互作用と構造を明らかにするために計算を進めたい。

平成 28 年度 利用研究成果リスト

【その他（プレスリリース、学術会議以外の一般向けの講演など）】

ポスター発表

検崎博生、高田彰二、Sampling di-nucleosome structures connected by linker DNA of various lengths、第 54 回日本生物物理学会年会、2016/11/25-27、つくば、日本