

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

理研における所属研究室名:

情報システム本部 情報システム部 情報化戦略・基盤課

## 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

ヌクレオソームは核内に DNA を格納しているクロマチン構造の基本となるもので、DNA の 2 本鎖がヒストン 8 量体の周りを 1 と 3/4 周ほど巻き付いている構造を取っている。クロマチンの階層構造については不明な点が多い。ヌクレオソームは結晶構造が得られているが、鎖で繋がった数個のヌクレオソームの局所的な構造についてはよく分かっておらず、実験的に精力的に調べられつつある状況である。

ポリヌクレオソームの局所的な構造は、以前は規則的な繊維状の構造を取ると考えられていたが、近年のいくつかの研究では不規則な構造を取っていると主張されている。一方、ヌクレオソームはリンカーDNA で繋がっているが、リンカーDNA が局所的な構造に与える影響については不明な点が多い。そこで、本研究ではリンカーDNA の長さがヌクレオソームの局所的な構造にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とする。

昨年度は、リンカーDNA の長さを変えたとき、トリヌクレオソームの構造がどのように変わるかをシミュレーションによって調べた。今年度は、さらにリンカーDNA の長さを変えたシミュレーションを行い、シミュレーション結果を機械学習などの手法を用いて構造の解析を行った。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

トリヌクレオソームの粗視化モデルとして、タンパク質はアミノ酸を 1 粒子、DNA は塩基、糖、リン酸をそれぞれ 1 粒子として扱い、相互作用としてタンパク質は AICG2+モデル、DNA は 3SPN2.C モデルを用いた。3 つのヌクレオソームをリンカーDNA でつないでトリヌクレオソーム構造を作るが、リンカーDNA は 20 塩基対から 40 塩基対まで 21 通りの長さのもので昨年度から引き続き行った。イオン強度は 150mM

を用い、300K の定温シミュレーションを行い、 $10^8$  step の計算を、各リンカーDNA の長さに対して 10 回ずつ行った。

構造の解析は各シミュレーションの後半のトラジェクトリーを用いて行った。解析は、さまざまなクラスタリング手法による構造の分類を行い、主成分分析や多様体学習などによる次元削減などによりクラスター間の関係を調べた。

## 3. 結果

昨年度の計算結果で明らかになっていた通り、トリヌクレオソームはリンカーDNA の長さによっていくつかの特徴的な構造を取っていた。例えばリンカーDNA の長さが 30 塩基対のときは Fig. 1 のように 1 番目と 3 番目のヌクレオソームがスタッキングした構造を取ることが多かった。

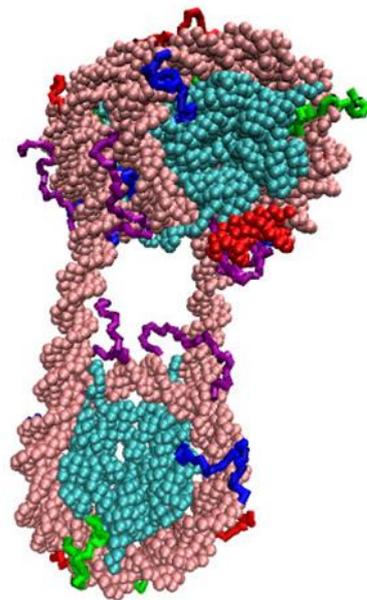
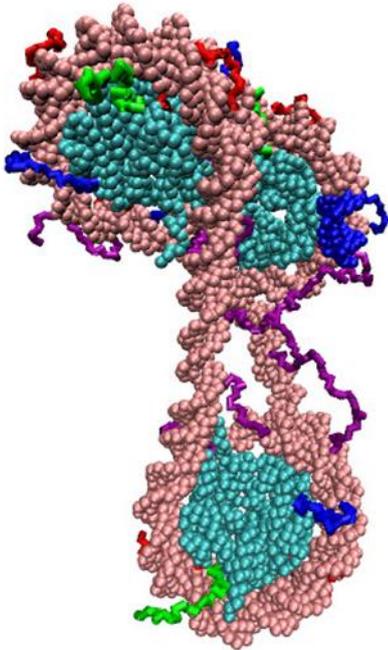


Figure 1

30 塩基対のリンカーDNA でつながったトリヌクレオソーム。1 番目と 3 番目のヌクレオソームがスタッキングしている。

また、リンカーDNA の長さが 35 塩基対の時も、1 番目と 3 番目のヌクレオソームがスタックするような構造を取ることが多いが、30 塩基対のとき比べると 1 番目と 3 番目のヌクレオソームの向きがそれぞれ 180 度回転していた。また、不安定で部分的なスタック構造になることも多かった。



**Figure 1**

**25 塩基対のリンカーDNA でつながったトリヌクレオソーム。1 番目と 3 番目のヌクレオソームがスタッキングしているが、30 塩基対のときと比べると 1 番目と 3 番目のヌクレオソームの向きはそれぞれ 180 度回転している。**

他のリンカーDNA の長さのときは、さらに別の構造を取りやすいことが分かった。そこで構造を分類するためにクラスタリングを行ったところ、5 つのクラスターに分かれることが分かった。この 5 つのクラスターは、リンカーDNA の長さが大きくなると順番に頻度が高くなり、約 10 塩基対の周期になっていた。これはリンカーDNA がらせんの軸に沿って、10 塩基対で 360 度回転することに対応している。

また、主成分分析や多様体学習によって次元削減の解析を行ったところ、30 塩基対のときのスタッキング構造は他のクラスターと離れていて、安定な構造を取っていることが分かった。これはリンカーの長さが 20、

30、40 残基のときに実験的に繊維状の構造を取ることと一致している。一方、他の 3 つクラスターについては比較的分布が重なる傾向があり、リンカーの長さが大きくなると連続的に遷移していた。残りの 1 つのクラスターについては、様々な構造が含まれており、ヌクレオソーム間の相互作用が一番弱いものであった。

#### 4. まとめ

トリヌクレオソームのシミュレーションをリンカーDNA の長さをシステムティックに変えて行った。結果として、リンカーDNA の長さに依存して 5 つの特徴的な構造を取ることが分かった。ただし、実際の核内では他のタンパク質やヒストンや DNA の修飾などの影響を受けた局所的な構造を取ると考えられる。

#### 5. 今後の計画・展望

今年度でトリヌクレオソームの構造については 1 段落付いたと考えられる。今後はさらに長いポリヌクレオソームの構造や他のタンパク質による構造への影響を調べることが考えられる。

平成 30 年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】

検崎博生、高田彰二、Local structures of poly-nucleosome largely restricted by linker DNA、第 56 回日本生物物理学会年会、2018/9/15-17、岡山、日本