

3D02

転写因子 p53 の特異的 DNA 配列探索・認識機構：  
マルチスケールシミュレーション研究

(京大院理<sup>1</sup>, 阪大蛋白研<sup>2</sup>)

○寺川 剛<sup>1</sup>, 肥後 順一<sup>2</sup>, 高田 彰二<sup>1</sup>

**Specific DNA sequence search and recognition mechanism of  
transcription factor p53: Multi-scale simulation study**

(Kyoto Univ.<sup>1</sup>, Institute for protein research, Osaka Univ.<sup>2</sup>)

○Tsuyoshi Terakawa, Junich Higo, Shoji Takada

**【序】**

代表的な癌抑制性の転写因子である p53 は、4つのドメイン (N 末端ドメイン、コアドメイン、4 量体形成ドメイン、C 末端ドメイン) で構成される。N 末端ドメイン、C 末端ドメイン、コアドメインと 4 量体形成ドメインをつなぐリンカー領域は天然変性領域であり、静的な構造情報を元にした機能解析を困難にしている。本研究の目的は、粗視化 MD によって得られる動的な構造情報を元にして、p53 の機能に重要な特異的 DNA 配列の探索と認識に、ドメイン間の協調が果たす役割を明らかにすることである。

**【モデルの構築】**

先行研究において、我々は、p53-非特異的 DNA 複合体の粗視化シミュレーションを行うことにより、C 末端ドメインが DNA 上をスライディングする一方で、コアドメインは探索中に DNA との結合、解離を繰り返すという p53 の探索メカニズムを明らかにした<sup>[1]</sup>。このメカニズムにおいてリンカー領域が認識プロセスにおいて重要な

Fig. 1 リンカー領域のマルチスケールモデリング

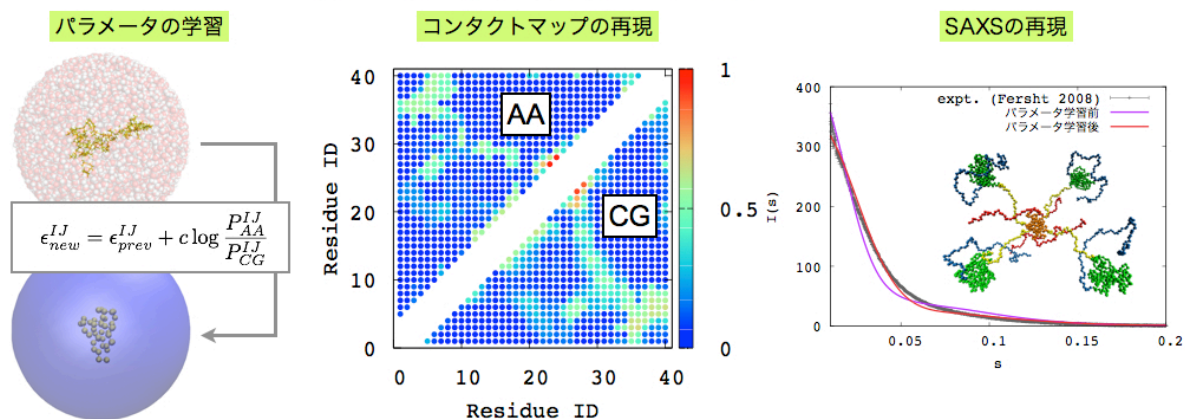
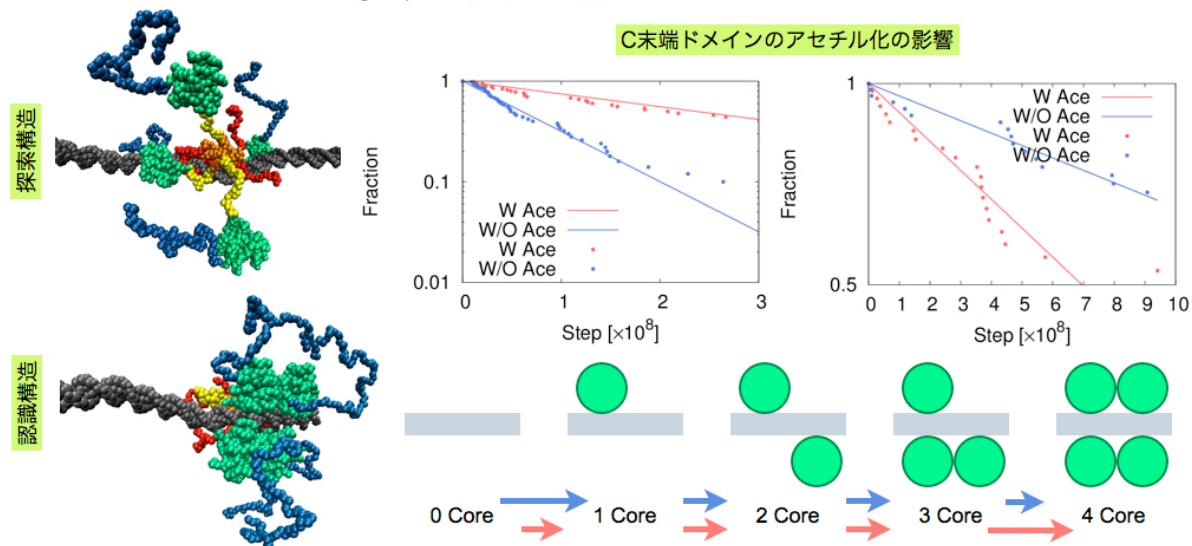


Fig. 2 p53の特異的配列探索・認識のシミュレーション



役割を果たすと考えられる。しかし、比較的単純な天然変性領域のためのモデル<sup>[2,3]</sup>をリンカー領域に適用した結果、過去に実験で得られた SAXS プロファイルを再現することができなかった。本研究では、まず、この領域の全原子マルチカノニカル MD を行い、その結果得られたコンタクトマップを再現するように、粗視化モデルのパラメータを決定した (Fig. 1)。このパラメータを用いて粗視化 MD を行うことによって得られた理論的な SAXS プロファイルは実験を再現した (Fig. 1)。特異的配列とコアドメインの相互作用エネルギーのパラメータは、過去の実験で測定された解離定数を再現するように決定した。

#### 【シミュレーション結果と考察】

次に、得られたパラメータを用いて、p53 と DNA の粗視化 MD<sup>[4]</sup>を行った (Fig. 2)。結果として、p53 は C 末端ドメインによって DNA 上を走査することによって特異的配列を素早く探索することができることが明らかになった。また、C 末端ドメインは特異的配列に非特異的に結合することによってコアドメインの結合を妨げていることが示唆された。

[1] Terakawa, Kenzaki and Takada (2012) J Am Chem Soc 134:14555

[2] Terakawa and Takada (2011) Biophys J 104:1450

[3] Terakawa, Kameda, and Takada (2011) J Comput Chem 32:1228

[4] Li, Terakawa, Wang and Takada (2012) Proc Natl Acad Sci U S A 109:17789