

2F10

タンパク質 DNA 複合体のマルチスケールモデリング：

粗視化モデルから原子モデル構造の構築

(京都大学大学院理学研究科) ○清水将裕、高田彰二

Multiscale modeling of protein-DNA complexes:

From coarse-grained model to atomic model structure

【序】 生体高分子における粗視化分子動力学計算では、比較的長い時間スケールの分子動態、または多数の生体分子を含む系を解析できる。それにより、実測が困難な生体高分子の準安定状態、あるいは大きな生体分子複合体の解析が可能である。私たちは今まで、アミノ酸をそれぞれ一粒子で表現するタンパク質モデル(AICG2+モデル(1))、塩基・リン酸・糖をそれぞれ一粒子で表現する DNA モデル(3SPN.1 モデル、3SPN.2C モデル(2,3))を組み合わせることで、構造が未解明の DNA-タンパク質複合体の全体像を研究してきた。

生体分子の大きなスケールの運動が見え、未知の構造を探索しやすいことが粗視化計算の利点である。他方、見つけた構造の安定性を評価するには詳細な原子配置が分かっているほうがよい。そこで、粗視化モデルを原子モデルに変換する方法が必要になる。

本研究では、粗視化モデル (AICG2+モデルと 3SPN.2C モデル) で表された DNA-タンパク質複合体に対して、全原子の配置を推定する方法を構築した。次に、この手法で生成した原子モデルを初期状態として全原子分子動力学計算を行った。それにより、構築した手法を用いることで粗視化 DNA-タンパク質複合体の安定性をより詳細に解析できるかどうか、検討した。

【実験】 まず初めに、DNA 粗視化モデルである 3SPN.2C モデルを原子モデルに変換する方法を検討した。以下の 3 種を試した。3SPN.2C モデルは、塩基、リン酸、糖、それぞれの重心に粗視化粒子を配置する。このモデルは B 型 DNA に近い場合の挙動を解析するのに用いられる。

- デオキシリボヌクレオチド(dAMP, dGMP, dTMP, dCMP)の、B 型 DNA での原子配置を調べた。そしてその原子配置での塩基・リン酸・糖の重心を求めた。この重心 3 点を粗視化モデルの一つのヌクレオチドに重ね合わせ、そこから各原子の位置を決定した。これをすべてのヌクレオチドに対して行うことで、粗視化モデルから原子モデルを構成した。
- タンパク質の C α 原子の座標から主鎖の構造を構築する BBQ(4)の手法を参考に、PDB データバンク (<http://www.rcsb.org/pdb/>) 上の構造を用いて原子配置を予測する手法を模索した。
- a)と同様、各ヌクレオチドの原子セットを塩基・リン酸・糖の重心座標を用いて粗視化モデルに重ね合わせた。今回は C3'-O3' 結合や C1'-N9 結合を回転させることで、各重心座標の位置関係が粗視化モデルの粒子の位置関係により近くなるよう、ヌクレオチドの原子セットを調節した。また、糖の五員環のコンフォメーションについても複数のパターンを用意した。

それぞれの方法で原子モデルが精度よく構築できるかどうかは、PDB データバンクからダウンロードした DNA 構造のデータセットを用いてテストした。

次に、DNA-タンパク質複合体の原子モデル構築法を検討した。タンパク質の粗視化モデルである AICG2+は C α 炭素の位置に粗視化粒子を配置する。C α 炭素の位置から主鎖の構造を構築する方法、さらに側鎖を付加する方法は以前に報告されている(4-6)。私たちは DNA には開発した手法を用い、タンパク質には既存の方法を用いて粗視化 DNA-タンパク質モデルを原子モデルに変換した。変換したモデルで全原子分子動力学計算が可能かどうか、検討した。特に分子間の接触面で粗視化モデルから全原子モデルを構築した際に立体衝突が生じる可能性があり、その場合 DNA-タンパク質複合体は非常にエネルギーが高い状態になる。この問題を分析した。

【結果と考察】 粗視化 DNA モデルから原子モデルを構築する方法について、a) では DNA の概形は粗視化モデルと合致していた。また、ヌクレオチド間の原子間距離もそれほど不自然ではなかった。タンパク質との複合体においても、全原子分子動力学計算を行うことが可能であった。ただ、元の粗視化モデルの粒子の位置と、原子モデルの塩基・リン酸・糖の重心の位置は少しずれており、改善の余地があることが分かった。これは、重ね合わせに用いたヌクレオチドの原子モデルが、すべて同一のコンフォメーションであることに起因する。b) での結果は、糖・塩基の環のサイズの拡大・縮小が起こるという点で、良い結果は得られなかった。c) の構築法を用いた場合に、粗視化モデルとよく合致し、PDB データバンクの構造をよく再現した。また、DNA-タンパク質複合体をモデリングした際に、全原子分子動力学計算で解析が十分可能であった。

1. Li W, Terakawa T, Wang W, Takada S. Energy landscape and multiroute folding of topologically complex proteins adenylate kinase and 2ouf-knot. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(44):17789-94.
2. Sambriski EJ, Schwartz DC, de Pablo JJ. A mesoscale model of DNA and its renaturation. *Biophys J*. 2009;96(5):1675-90.
3. Freeman GS, Hinckley DM, Lequieu JP, Whitmer JK, de Pablo JJ. Coarse-grained modeling of DNA curvature. *J Chem Phys*. 2014;141(16).
4. Gront D, Kmiecik S, Kolinski A. Backbone building from quadrilaterals: A fast and accurate algorithm for protein backbone reconstruction from alpha carbon coordinates. *J Comput Chem*. 2007;28(9):1593-7.
5. Moore BL, Kelley LA, Barber J, Murray JW, MacDonald JT. High-quality protein backbone reconstruction from alpha carbons using gaussian mixture models. *J Comput Chem*. 2013;34(22):1881-9.
6. Krivov GG, Shapovalov M V, Dunbrack Jr. RL. Improved prediction of protein side-chain conformations with SCWRL4. *PROTEINS-STRUCTURE Funct Bioinforma*. 2009;77(4):778-95.

