

高速原子間力顕微鏡画像データに対する生体分子立体構造のフレキシブル・フィッティング：リンカーDNA付きヌクレオソームへの適用

¹京大院・理

新稲亮¹, ○ 淵上壮太郎¹, 高田彰二¹

Flexible fitting of biomolecular structures to high-speed atomic force microscopy image data: Application to nucleosome with linker DNAs

Toru Niina¹, ○Sotaro Fuchigami¹, Shoji Takada¹

¹ Graduate School of Science, Kyoto University, Japan

【Abstract】 High-speed atomic force microscopy (HS-AFM) is a powerful technique to directly observe structures and dynamics of biomolecules. Especially, HS-AFM allows us to visualize dynamic behavior of biomolecules in real time and with minimal effect on their structures and function. However, since HS-AFM is limited to detect surface profile of a target biomolecule at a middle resolution, an effective method for modeling its three-dimensional structure fitted into a HS-AFM image is strongly required. Recently, we have developed a flexible fitting method to reconstruct biomolecular structures from HS-AFM images using known structural information and molecular simulation. By using this method, biomolecules can change their conformations so as to minimize the difference between a target AFM image and a pseud-AFM image constructed from its structure. In the present study, we applied this method to a nucleosome with linker DNAs.

【序】 高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) は、生体分子の立体構造やダイナミクスを直接観察することができる強力な実験手法である。特に、構造・機能をもつ状態の生体分子の動的な振る舞いをリアルタイムで可視化することができる。しかし、得られる情報が中程度の分解能の表面形状に限られるため、HS-AFM 像に適合する高分解能の3次元立体構造を構築するための汎用で効率的な手法の開発が強く望まれている。近頃、我々は、HS-AFM 像に適合する立体構造を既知の構造情報やシミュレーションを用いて構築するフレキシブル・フィッティングの手法を開発した。この手法を用いると、対象分子の構造の疑似 HS-AFM 像を目標とする HS-AFM 像に近づけるような構造変化を対象分子に生じさせることができる。本発表では、この手法をリンカーDNAが付いたヌクレオソームに対して適用した結果を示す。

【方法】 リンカーDNAが付いたヌクレオソーム (Fig. 1 左) [1] を対象として、疑似 HS-AFM 像 (Fig. 1 右) の作成、および、通常の粗視化シミュレーションと HS-AFM 像へのフレキシブル・フィッティングの粗視化シミュレーションを実行した。疑似 HS-AFM 像は、新規に開発したフレキシブル・フィッティングに利用可能なアルゴリ

ズムを使用して作成した。粗視化シミュレーションの実行には粗視化分子モデル計算ソフト CafeMol [2] を用い、通常のシミュレーションには文献 [1] で用いられた相互作用を、フレキシブル・フィッティングのシミュレーションは、通常の相互作用に加えて、HS-AFM 像のズレを小さくするような構造変化を誘起する相関係数をもとにしたポテンシャル項を導入した。

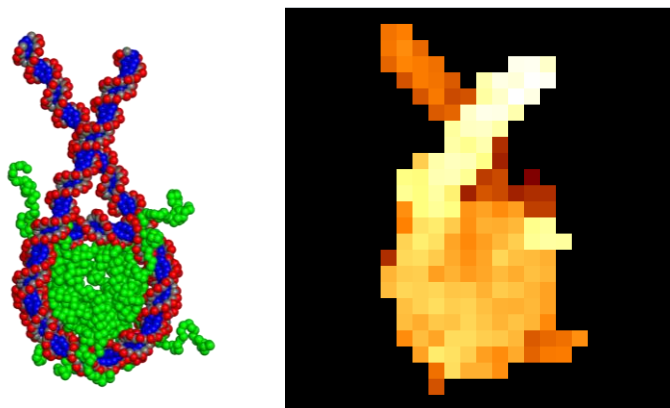


Fig. 1. Nucleosome with linker DNAs: Coarse-grained model (left) and pseud-AFM image (right).

【結果・考察】 最初に、リンカーDNA が付いたヌクレオソームの通常の粗視化シミュレーションを実行したところ、ヌクレオソームのコア部分は安定であったのに対して、ヒストンテールやリンカーDNA の部分は大きく揺らぐ様子が観察された。

続いて、通常のシミュレーション結果の中から立体構造のひとつを選び、新規に開発したアルゴリズムを用いて疑似 HS-AFM 像を作成した。この疑似 HS-AFM 像を用いて、フレキシブル・フィッティングの粗視化シミュレーションを実行したところ、疑似 HS-AFM 像を作成した構造へと向かう期待通りの構造変化が観察された。HS-AFM 像間の相関係数が時間の経過とともに上昇していることが図 2 から見て取れる。しかし、ヒストンテールの部分は、

HS-AFM 像に十分な解像度がないため、特定の構造に落ち着くことはなく、常に揺れ動いていた。また、このままシミュレーションを続けても、相関係数の値はさらに上昇することはなかった。この問題が本質的に不可避なものなのか、パラメータの最適化や適用方法の改良によって回避可能なものなのかを検討し、本手法の適用限界を見定める必要がある。

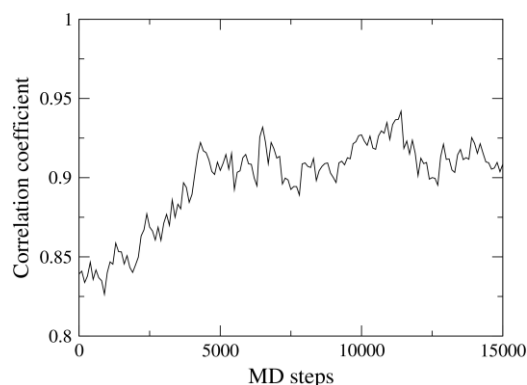


Fig. 2. Time evolution of correlation coefficient between two AFM images.

【参考文献】

- [1] T. Niina, G. B. Brandani, C. Tan, and S. Takada, *PLoS Comput. Biol.* **13**, e1005880 (2017).
- [2] H. Kenzaki *et al.*, *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 1979 (2011).