

DNA 与组蛋白相互作用的布朗动力学研究*

李 伟 窦硕星 王鹏业[†]

(中国科学院物理研究所软物质物理实验室 北京 100080)

摘 要 在真核生物中, DNA 按左手手征性的方式, 缠绕在组蛋白八聚体的周围, 形成稳定的核小体结构. 文章作者运用布朗动力学, 数值模拟了 DNA 与组蛋白相互作用最终形成核小体的动力学过程, 揭示了 DNA 与组蛋白相互作用的详细图景, 并提出了组蛋白八聚体旋转模型, 以解释这一过程. 文章作者还计算了组成核小体的 DNA 在受到拉伸力时, 组蛋白被从核小体中剥离下来的动力学过程, 得到了组装和剥离过程的详细图像, 给出了与前人单分子实验一致的拉伸力与拉伸长度的关系曲线和拉伸台阶. 此外, 还通过建立的组蛋白手征性模型, 模拟了核小体手征性的形成过程, 发现 DNA 的缠绕方向强烈依赖于组蛋白的手征性, 显示出环境温度对核小体手征性有重要影响.

关键词 DNA, 组蛋白, 布朗动力学, 核小体

Brownian dynamics simulation of the interaction between DNA and histone

LI Wei DOU Shuo-Xing WANG Peng-Ye[†]

(Laboratory of Soft Matter Physics, Institute of Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract In all eukaryotes, DNA wraps around a histone octamer in a left-handed way, forming a stable nucleosome structure. We numerically study the interaction between DNA and histone using a Brownian dynamics simulation. The process of nucleosome formation is shown in detail. We propose a histone octamer rotation model for the process of nucleosome formation. By simulating the stretching of a nucleosome chain we obtain the force versus extension and extension versus time curves, which are found to be consistent with experimental results. The process of chirality formation of a nucleosome is studied by building up a histone octamer model with a quantitatively adjustable chirality, and the chirality is found to be strongly dependent on the chirality of the histone octamer. We also show that the nucleosome chirality may be broken at elevated temperatures.

Keywords DNA, histone, Brownian dynamics, nucleosome

1 从 DNA 到染色体, 生命运动中的一个神奇过程

真核生物的 DNA 分子一般比较长, 比如说, 人的 DNA 分子全长约有 2m. 而真核生物的细胞核相对较小, 例如动物细胞核的直径大约有 $10\mu\text{m}$. 这么长的 DNA 分子被压缩到直径约为 $10\mu\text{m}$ 量级的细胞核中, 这是大自然的一个杰作, 因为 DNA 被折叠到这样拥挤的一个小空间内, 不仅要高度有序, 还要

在染色体中按照生命过程的需要随时进行可逆的折叠和去折叠. 从 DNA 到染色体, DNA 分子经过了层层压缩, 其压缩比约有 1:8400, 具体的压缩过程可以分为如图 1 所示的几个层次^[1].

DNA 与组蛋白相互作用形成核小体结构是 DNA 压缩的第一个过程, 所形成的核小体是染色体

* 国家自然科学基金(批准号 60025516, 10334100)和中国科学院知识创新工程资助项目

2005-05-24 收到初稿, 2005-08-08 修回

[†] 通讯联系人. Email: pywang@aphy.iphy.ac.cn

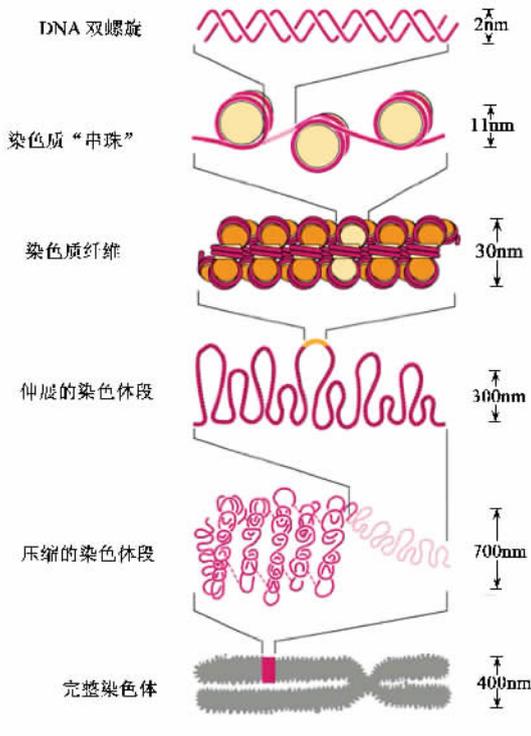


图1 在真核生物中,DNA 经过了一层又一层的压缩,最终被组装进 $10\mu\text{m}$ 量级的细胞核中^[1]

的基本结构单元,其精确结构如图 2(a) 所示,是在 1997 年通过 X 射线晶体衍射得到的^[2]。

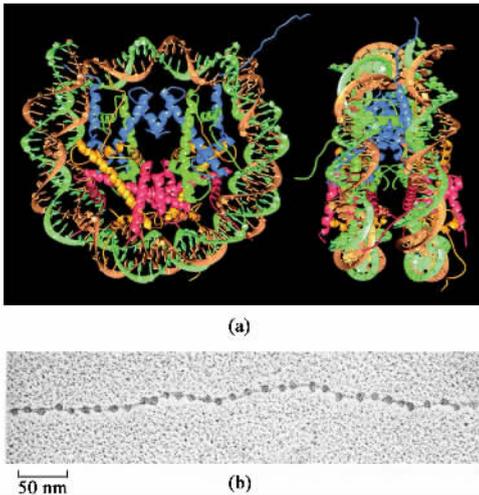


图2 (a)核小体由 DNA 双螺旋缠绕在组蛋白八聚体周围形成^[2] (b)电镜观察到的由核小体组成的染色质^[1]

根据凝胶电泳的性质,组蛋白分为 H1, H2A, H2B, H3 和 H4 等 5 种. 其中, H1 为连接组蛋白,在我们的工作中只考虑核小体的形成,不考虑 H1 组蛋白的作用. H2A 和 H2B 形成四聚体, H3 和 H4 形

成二聚体,这样,一个四聚体和两个二聚体形成一个组蛋白八聚体, DNA 就缠绕在组蛋白八聚体之上。

随着光镊、磁镊等新型实验手段运用到单分子操纵中,人们对核小体的结构和功能有了进一步的认识. Brower - Toland 等人^[3]通过光镊去拉伸核小体链,得到了清晰的拉伸曲线,在曲线中出现了一系列的锯齿或平台结构. 经过分析得知,每一个锯齿或平台都对应对应着一个核小体结构被破坏的过程。

目前,这些生物大分子之间的相互作用机理仍有许多未解之谜,尤其是它们的相互作用动力学还是悬而未决的问题. 我们的工作主要是通过布朗动力学、数值模拟 DNA 与组蛋白八聚体的相互作用的动力学过程,试图揭开这一过程的神秘面纱。

2 简单的 DNA 和组蛋白八聚体模型^[5]

首先,我们对 DNA 分子和组蛋白八聚体模型化,这是数值模拟的第一步. 其目的就是以简化的模型代替复杂的生物大分子,这样既能节省计算机计算所需的时间,又能得到有意义的结果. 具体的模型选取如下。

对于 DNA 分子,我们采用由数个相同的小球组成的一条弹性链来代替,而对于组蛋白八聚体,我们初步采用一个各向均匀大球来代替,如图 3 所示. 实验表明, DNA 与组蛋白八聚体相互作用的强弱受 DNA 序列的影响,某些 DNA 区域相互作用特别强,这些区域我们称为位点. 在我们的模型中,引进了三个作用位点 A1、A2 和 B. 其中位点 A1 和 A2 处相互作用力最强, B 位点处其次. 我们的模拟结果显示,作用位点的有无,对最终的拉伸曲线有很大的影响. 并且,位点 A1 和 A2 间的距离以及位点 B 处的作用的强弱,都会对拉伸曲线有影响,具体结果请参考我们的文章^[4-6]。

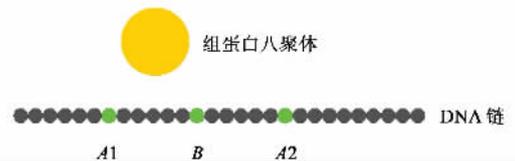


图3 DNA 与组蛋白八聚体的简单模型(其中引进了三个作用位点 A1、A2 和 B)

我们考虑了这样几种系统的作用势^[4-6] (1) DNA 链的相邻小球间由强的键能连接 (2) DNA 链

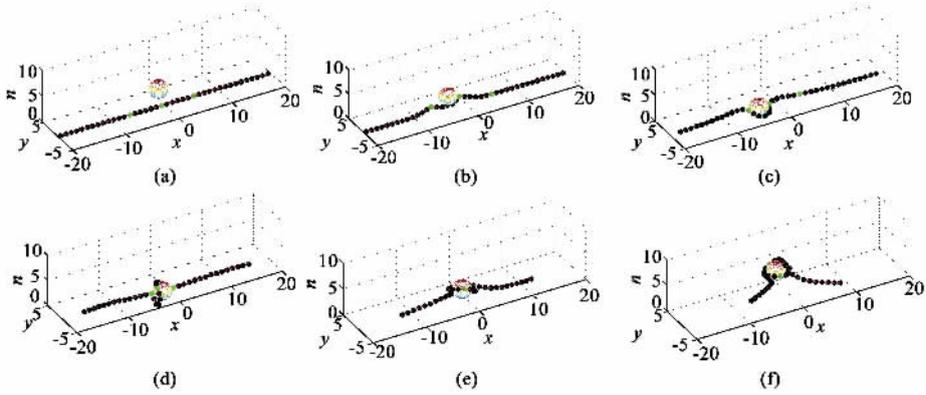


图4 DNA与组蛋白八聚体相互作用的动力学过程

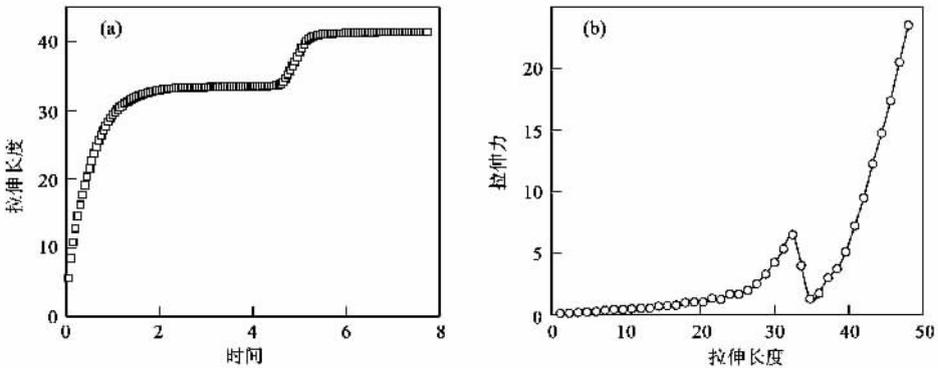


图5 单个核小体的拉伸曲线 (a)在恒力下伸长随时间的变化曲线 (b)力随伸长的变化曲线

具有弯曲势,这个势能决定了DNA链的回归长度(persistence length)(3)DNA链中的小球之间有排斥势(4)DNA与组蛋白八聚体的相互作用势。DNA和组蛋白八聚体的运动方程由过阻尼的朗之万方程(overdamped Langevin equations)来描写。对于这样含有随机量的运动方程,我们采用含有白噪声的龙格-库塔算法来求解。

3 DNA与组蛋白相互作用动力学过程的展示

通过数值解DNA和组蛋白八聚体的运动方程组,我们就得到了DNA以及组蛋白八聚体的空间相对位置随时间的变化情况,具体情况如图4所示。我们可以看到,DNA逐渐缠绕在组蛋白八聚体的周围大约两圈,最终形成了稳定的核小体结构。至此,我们完成了关键的一步。

得到稳定的核小体结构后,我们模拟了光镊拉伸核小体的单分子操纵实验。我们用两种方式去拉

伸核小体。第一种,我们用一个比较大的外力去拉伸核小体,得到的是核小体的伸长随时间变化的拉伸曲线;第二种,我们匀速地拉动核小体的两端,得到的是力随伸长变化的拉伸曲线。如图5所示,我们得到了和实验一致的拉伸曲线。

在伸长随时间变化的曲线中,我们看到了一个平台,即伸长发生一个跳变。在力随伸长变化的曲线中,我们看到一个锯齿,即力也发生一个跳变。这里的平台或锯齿,都对应对着同样的一个变化,那就是核小体的结构发生破坏的瞬间。

在此基础上,我们也模拟了DNA与两个组蛋白八聚体相互作用的动力学过程,同样的,我们得到了两个稳定的核小体结构。并且,我们进行了拉伸实验的模拟,在得到的拉伸曲线中,我们看到了两个伸长的平台和两个锯齿的出现,两个平台和锯齿同样分别对应着两个核小体被破坏的过程。这些模拟结果,与实验结果相一致。

至此,我们通过简单的DNA和组蛋白八聚体的模型,数值模拟得到了稳定的核小体结构,揭示了



图6 我们搭建的手征性组蛋白八聚体的模型 (a)具有左手手征性的组蛋白八聚体 (b)具有右手手征性的组蛋白八聚体

DNA 与组蛋白八聚体相互作用的动力学过程,并且模拟了拉伸核小体的实验,得到了和实验符合的拉伸曲线.

4 具有手征性的组蛋白八聚体模型及组蛋白的转动^[6]

为了进一步了解 DNA 与组蛋白相互作用过程中组蛋白的运动细节,我们搭建了具有手征性的组蛋白八聚体的模型,如图6所示.我们用五个小球围绕着一个大球组成组蛋白八聚体.这样新的组蛋白八聚体模型不但具有了空间结构,同时也具有了手征性.我们用五个小球的两种不同的走向来表示组蛋白八聚体的两种手征性,即左手手征性和右手手征性.因此,通过改变这五个小球的相对空间坐标,即可达到改变组蛋白八聚体手征性的目的.

利用这一模型,我们再次模拟了 DNA 与新的组蛋白八聚体相互作用的动力学过程,对于左手手征性的组蛋白八聚体,结果如图7所示.同样的,我们也得到了稳定的核小体结构,DNA 缠绕在组蛋白八聚体的周围约两圈.

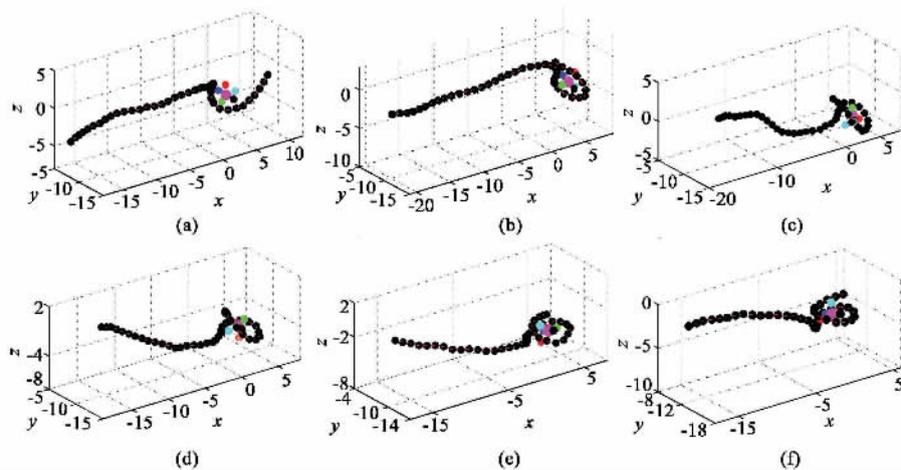


图7 DNA 与左手性组蛋白八聚体相互作用的动力学过程

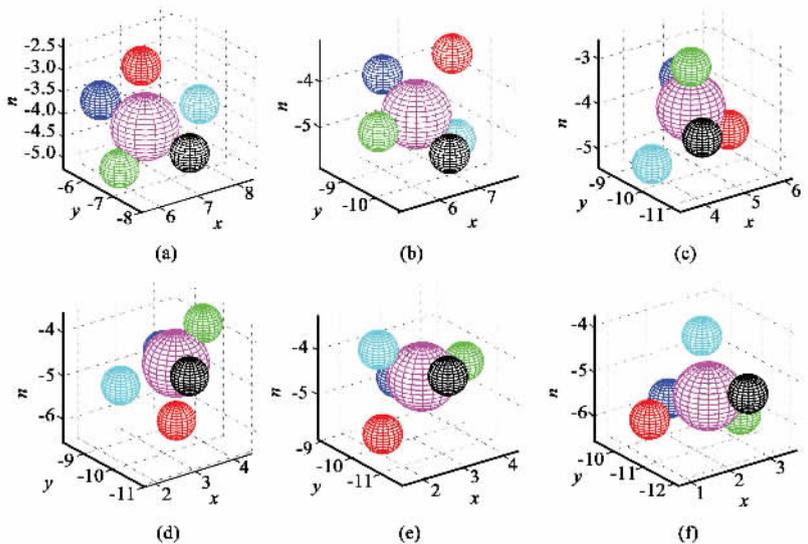


图8 对应于图7 这里展示了组蛋白八聚体与 DNA 相互作用过程中转动的情况

同时我们记录下了与图 7 中相对应的组蛋白八聚体的空间位置,如图 8 所示. 我们可以看到,在 DNA 与组蛋白相互作用的过程中,组蛋白不但在做平动,同时也在做转动. 同样的,我们也模拟了 DNA 与具有右手手征性的组蛋白八聚体相互作用的动力学过程. 从模拟的结果看,在 DNA 与右手手征性的组蛋白八聚体相互作用的过程中,组蛋白八聚体发生转动,并且转动的方向与左手手征性的组蛋白八聚体的方向相反. 根据我们的模拟结果,我们提出了组蛋白八聚体转动的模型来解释 DNA 与组蛋白相互作用的动力学过程,如图 9 所示.

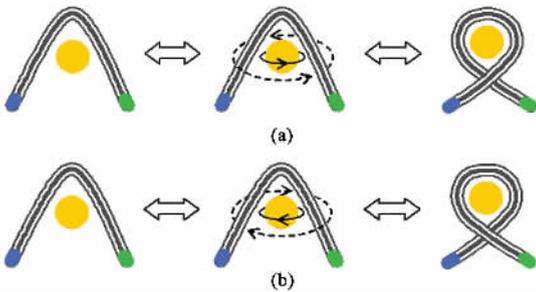


图 9 组蛋白八聚体转动模型[在 DNA 与组蛋白相互作用的过程中,组蛋白八聚体发生转动,而转动的两个方向分别对应于形成左手手征性的核小体(a)和右手手征性的核小体(b)]

5 核小体的手征性是如何形成的?

晶体 X 射线衍射结果显示,组蛋白八聚体具有左手手征性的超螺旋结构^[2]. 我们的数值模拟的结果显示^[6],组蛋白八聚体的手征性决定了最终形成的核小体的手征性. 为了进一步研究组蛋白八聚体手征性的强弱对形成的核小体的手征性的影响,我们对组蛋白八聚体的手征性做连续的调整,使得组蛋白八聚体的手征性逐渐从左手手征性减弱到没有手征性再到右手手征性,具体的方法如图 10 所示. 我们只要调节第二个(蓝色)和第四个(黑色)小球的 z 方向的相对位置,就能够达到改变组蛋白八聚体手征性的目的.

我们每改变一次组蛋白八聚体的手征性,重复模拟多次 DNA 与此组蛋白八聚体的相互作用,从而能够统计出形成左手手征性核小体和右手手征性的核小体的几率. 结果如图 11 所示. 从我们模拟的结果来看,最终形成核小体的手征性对组蛋白八聚体手征性的依赖十分强烈,也就是组蛋白八聚体保持一个微弱的手征性就能使得最终形成的核小体具有

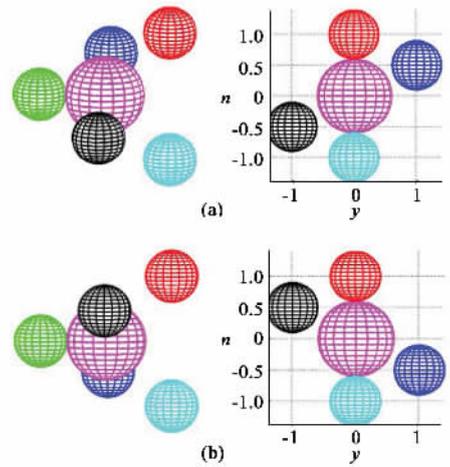


图 10 调节第二个(蓝色)和第四个(黑色)小球的 z 方向的相对位置,我们就能够让组蛋白八聚体的手征性从左手手征性(a)逐渐向右手手征性(b)过渡

相应的手征性. 当组蛋白完全失去手征性时,我们模拟得到核小体中,两种手征性出现的几率大致相同.

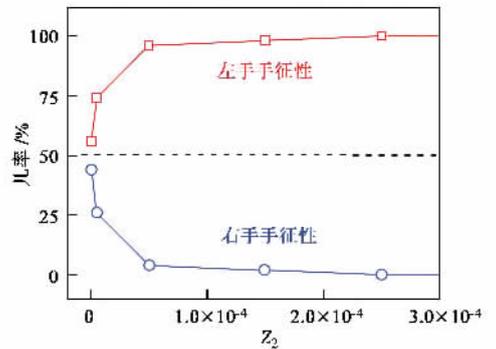


图 11 改变组蛋白八聚体的左手手征性的强度(即改变第二个小球的 z 方向位置 z_2 , 第四个小球的 z 方向位置 z_4 总是设为等于 $-z_2$) 通过多次模拟和统计,得到左手手征性和右手手征性核小体出现的几率

目前,在自然界真核生物体中发现的核小体结构都是左手手征性的. 根据我们的模拟结论,得知其原因就是其中只存在左手手征性的组蛋白八聚体. 因此,在 DNA 与组蛋白八聚体相互作用形成核小体的过程中,相对于 DNA,组蛋白八聚体大致都朝一个方向转动,所以最终形成的核小体基本都是具有左手手征性的. 为什么自然界中只存在左手手征性的组蛋白八聚体? 这个问题可能涉及到与生命起源有关的深远话题,超出了本文的讨论范围.

最后,我们模拟了温度对于核小体手征性形成的影响,对于左手手征性的组蛋白八聚体,其结果如图 12 所示. 我们发现在一定的温度范围内,温度对

核小体手征性的形成不会有什么影响,但是当温度继续升高时,核小体的手征性就会被破坏.这时,尽管是左手手征性的组蛋白八聚体,右手手征性的核小体也有一定的形成几率.

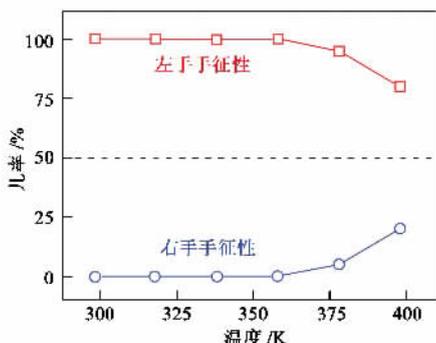


图 12 系统温度升高到一定程度后,核小体的手征性开始受到影响.组蛋白八聚体设定具有左手手征性 $z_2 = -z_4 = 2.5 \times 10^{-4}$

6 结束语

借助布朗动力学手段,我们通过数值模拟,研究了 DNA 与组蛋白八聚体相互作用的动力学过程,把

· 物理新闻和动态 ·

利用四维质子束诊治肺肿瘤

对肿瘤细胞常用的是 X 射线辐射治疗,现在荷兰科学家 Engelsman M 博士在 2005 年 7 月中旬在美国西雅图召开的美国医学物理会议(AAPM)上第一次报告了利用质子束来治疗肺肿瘤方面的工作,他在报告中阐述了使用质子束作辐射治疗的方法,以及在 4 个病人身上作出的实验效果.他指出,利用质子束治疗的最大优点是既能破坏癌细胞,又不会对健康组织带来任何伤害,因此这是一项辐照治疗方面的有效手段.

在用 X 射线作辐射治疗时,为了能有效地覆盖肺部肿瘤,必须使用多路 X 射线进行辐射,因此总有一部分射线会照射在健康的肺部,从而对它们形成损伤.但由于质子的波长极短,所以它们对肺组织密度的变化特别敏感,这样一来,质子辐射可以只作用在癌细胞处,而不会影响到肺组织的其他部位.但这样敏感的辐射也会带来新的问题,因为肺部负担着呼吸的功能,在呼吸过程中,肺组织会随着呼吸过程的进行而发生着扩张与收缩,这就要求精确地控制质子束的轨道,否则就有可能在辐照时漏失某些肿瘤块,从而可能会降低对病人治愈的机会.为此如何调控质子束的轨迹是在质子辐射治疗中的一个重要环节.现在,研究组的科学家采用了四维逼近的方法,即除了用三维空间来精确定出肿瘤块的位置外,还引进了时间的控制,以便把病人的呼吸过程也考虑在内,在四维逼近的质子辐照时,可以使质子轨迹能与呼吸循环以同步方式调控.

现在四维逼近质子辐射方法已经在美国麻省州立医院得到应用,到目前为止,美中不足的是操作该医疗的程序过于缓慢与冗长,对于科学家们来说,面临的任务是如何编写一套能快捷地配合肺部呼吸的质子辐照程序,只有这样才能快速地普及用质子辐射法来治疗肺癌患者.美国质子辐射治疗中心希望在今后 20 年内能迅速地普及这种治疗手段.美国德克萨斯州立大学的肿瘤中心已将这种方法提到了议事日程,他们准备在 2006 年春季,使得用质子辐照法来医治肿瘤患者的计划得以实行.

(云中客 摘自 Physics News Update 738, 21 July 2005)

目前实验中不能够观察的中间过程具体描述出来.这项工作对进一步认识与 DNA 相关的生命活动有着一定的意义.同时,我们提出了组蛋白八聚体转动的模型来解释 DNA 缠绕组蛋白八聚体的动力学机制.最后,通过建立的组蛋白八聚体的模型,研究了核小体手征性的形成过程,以及组蛋白八聚体的手征性对核小体手征性的影响,同时也讨论了温度对其手征性的影响.在研究生物大分子之间的相互作用时,布朗动力学是一个行之有效的手段,我们希望在以后的工作中,进一步研究 DNA 与其他蛋白质分子相互作用的动力学过程.

参考文献

- [1] Alberts B, Bray D, Lewis J *et al.* Molecular Biology of the Cell. London: Garland Publishing, 1994
- [2] Luger K, Mäder A W, Richmond R K *et al.* Nature, 1997, 389: 251
- [3] Brower-Toland B D, Smith C L, Yeh R C *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2002, 99: 1960
- [4] Li W, Wang P Y, Dou S X *et al.* Chin. Phys., 2003, 12: 226
- [5] Li W, Dou S X, Wang P Y. J. Theor. Biol., 2004, 230: 375
- [6] Li W, Dou S X, Wang P Y. J. Theor. Biol., 2005, 235: 365