

4P075

独立成分分析 tICA によるヒストンテール主鎖二面角の遅い運動の解析

(横浜市大院・生命医科学) ○ 瀧上 壮太郎

Slow dynamics of backbone dihedral angles in histone tails revealed by time-structure based independent component analysis

(Yokohama City University) ○ Sotaro Fuchigami

【序】ヒストンは真核生物において DNA をコンパクトに収納する役割を担っており、その末端部分であるヒストンテールは特定の構造をとらない天然変性領域である。DNA の転写は、ヒストンテールの翻訳後修飾によって誘起・制御されている。その実現にはヒストンテールの柔軟さが重要な役割を果たしていると考えられているが、その分子機構は十分に解明されていない。そこで、本研究では、ヒストンテールの柔軟さが生み出す動的挙動とその分子基盤の解明を目指し、分子動力学(MD)シミュレーションを実行した。得られたシミュレーション結果からヒストンテールの柔軟な動きの実態を明らかにすべく、遅い時間スケールの運動に着目し、時間構造に基づいた独立成分分析(tICA)によってその特定を試みた。

【方法:分子動力学シミュレーション】4種類のヒストンのいずれにもヒストンテールは存在するが、本研究では解析対象としてヒストン H2A の N 末端テール(14 残基)を選択し、水を陽に含んだ系(総原子数 23,635, 図1)の全原子 MD シミュレーションを行った。シミュレーションの実行には MD シミュレーションソフトウェア MARBLE を使用し、力場は CHARMM22/CMAP を用いた。系に周期境界条件を課し、静電相互作用は Particle Mesh Ewald 法で計算した。作成した初期構造をエネルギー最小化し、NPT アンサンブル(圧力: 1 atm, 温度: 300 K)で平衡化を行った後、1 μ s の本計算を 3 回実行した。

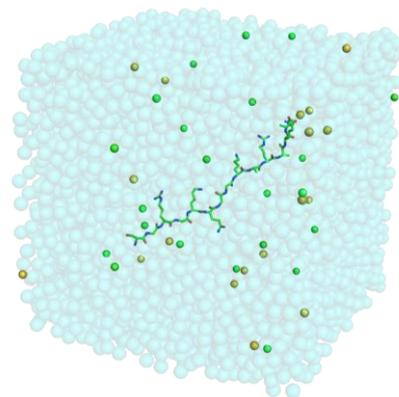


図 1 : 水溶液中のヒストン H2A の N 末端テール。

【方法:tICA の概略】時系列データ $x(t)$ を tICA で解析するには、まず共分散行列 $C = \langle (x(t) - \langle x(t) \rangle)^t (x(t) - \langle x(t) \rangle) \rangle$ と時間遅れ共分散行列 $\bar{C} = \langle (x(t) - \langle x(t) \rangle)^t (x(t + t_0) - \langle x(t) \rangle) \rangle$ を計算し、続いて一般化固有値問題 $\bar{C}F = CFK$ を解く。ここで、 F は固有ベクトル行列、 K は固有値行列。本研究では、遅延時間パラメータ t_0 を 1 ns とした。tICA では、固有ベクトル f_i は非直交基底をなしており、対となるベクトル $g_i = Cf_i$ が独立成分の運動方向を表わすモードベクトルとなる。固有値は独立成分の運動の時間スケールを特徴づけている。主鎖二面角の時系列データを解析する場合、座標の周期性のため単純平均が意味をなさず、そのままでは上記の解析を適用することができない。そこで、各二面角 θ_i を二次元の座標 $(\cos \theta_i, \sin \theta_i)$ に変換し、その時系列データを解析の対象とした。

【結果】 MD シミュレーションの結果をしてみると、3 回の計算のいずれにおいても、ヒストンテールが特定の構造で安定することなく、大きく揺らいている様子が観察された(図 2)。また、揺らぎの時間スケールに注目すると、サブマイクロ秒オーダーの遅い時間スケールの揺らぎが含まれていることがわかった。

続いて、このヒストンテールの遅い運動の実態を調べるべく、主鎖二面角 ϕ , ψ の時系列データを tICA で解析した。1 本目のトラジェクトリに tICA を適用して得られた上位 3 つの独立成分(IC1, IC2, IC3)の結果を図 3 に示す。もっ

とも遅い時間スケールの運動を表す IC1 には、K9 ψ と A10 ϕ が連動した運動と、R11 ψ と A12 ϕ が連動した運動とが主に含まれており、これらの運動によってヒストンテールが 3 つの状態の間を遷移していることがわかった。この 2 つの連動運動は互いに独立な運動と考えられるが、時間スケールが似通っていて、かつ、実際の運動が生じた回数が少なかったため、うまく分離することができなかつたと思われる。IC2 は一番大きな寄与を示している G8 ψ の独立な運動を表していると考えられ、この運動によって IC1 で特定された 3 つの状態がより明瞭に区別されるようになっていた。IC3 は G4 ϕ と K5 ψ との連動運動を表しており、IC1 で特定された 3 つの状態のうちの 1 つをさらに 2 つの状態へと分けることができることがわかった。また、tICA で特定されたこれらの遅い運動が実際に起こっていることは、主鎖二面角の時間変化によって確認することができた。

残りの 2 本のトラジェクトリについても同様の解析を行ったところ、いずれにおいてもヒストンテールの遅い運動を特定することができた。さらに、3 本のトラジェクトリの tICA による解析結果を比較したところ、共通する遅い運動はごくわずかで、ヒストンテールが示す遅い運動が多様であることが明らかとなった。

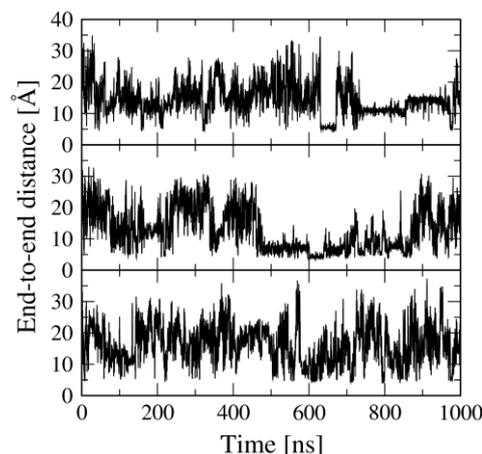


図 2 : 末端間距離の時間変化。上から順に 1 回目, 2 回目, 3 回目の計算結果。

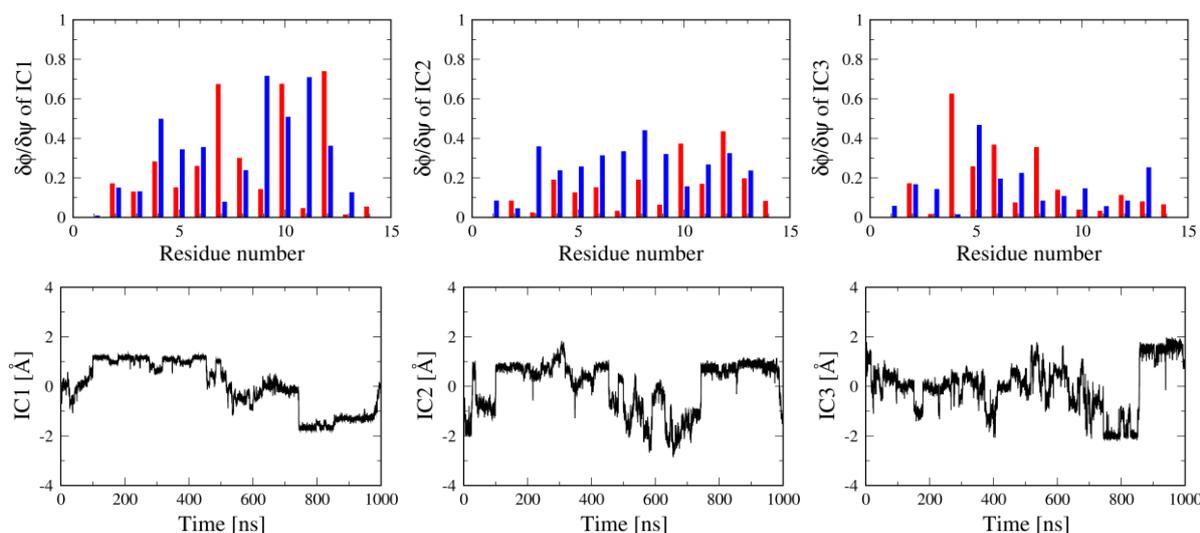


図 3 : tICA によって特定されたヒストンテール主鎖二面角の遅い運動。上段: 独立成分 IC1, IC2, IC3 における各二面角の変位の大きさ(赤: ϕ , 青: ψ)。下段: 独立成分 IC1, IC2, IC3 の時間変化。