2F05

独立成分分析 tICA によるヒストンテールのダイナミクス解析：遅い運動の特徴と多様性

（横浜市大院・生命医科学）○渕上 壮太郎

Conformational dynamics of histone tails investigated by time-structure based independent component analysis: Characteristics and diversity of slow dynamics

(Yokohama City University) ○Sotaro Fuchigami

【序】ヒストンテールは DNA をコンパクトに収納する役割を担うヒストンの末端部分であり，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様々な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，ヒストンテールの動的挙動を解明すべく，分子動力学（MD）シミュレーションを実行した．時間構造に基づいた独立成分分析（tICA）を用いて，得られた結果から遅い時間スケールの運動を抽出し，その特徴と多様性を明らかにすることを目指した．

【方法：分子動力学シミュレーション】ヒストン H2A/H2B 二量体の 3 つのテール，H2A の N 末端テール（14 残基）および C 末端テール（31 残基），H2B の N 末端テール（34 残基），を対象として，水を陽に含んだ系（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 μs の本計算を 5 回実行した．

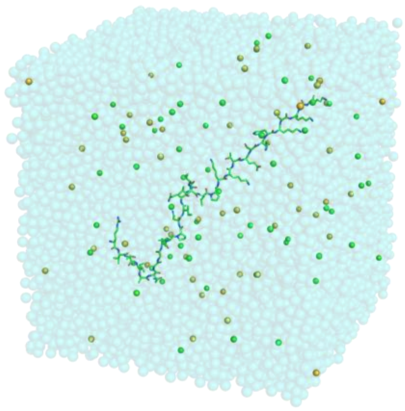

図 1 ： 水溶液中のヒストン H2A の C 末端テール．

【方法：tICA の概略】時系列データ $\boldsymbol{x}(t)$ を tICA で解析するには，まず共分散行列 $\mathbf{C} = \langle (\boldsymbol{x}(t) - \langle \boldsymbol{x}(t) \rangle)\, {}^{t}(\boldsymbol{x}(t) - \langle \boldsymbol{x}(t) \rangle) \rangle$ と時間遅れ共分散行列 $\bar{\mathbf{C}} = \langle (\boldsymbol{x}(t) - \langle \boldsymbol{x}(t) \rangle)\, {}^{t}(\boldsymbol{x}(t + t_0) - \langle \boldsymbol{x}(t) \rangle) \rangle$ を計算し，続いて一般化固有値問題 $\bar{\mathbf{C}}\mathbf{F} = \mathbf{CFK}$ を解く．ここで，$\mathbf{F}$ は固有ベクトル行列，$\mathbf{K}$ は固有値行列．本研究では，遅延時間パラメーター t_0 を 1 ns とした．tICA では，固有ベクトル $\boldsymbol{f}_i$ は非直交基底をなしており，対となるベクトル $\boldsymbol{g}_i = \mathbf{C}\boldsymbol{f}_i$ 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】3 つのヒストンテールを対象とした 5 回のシミュレーションの結果いずれにおいても，ヒストンテールが特定の構造で安定することなく，大きく揺らいで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．

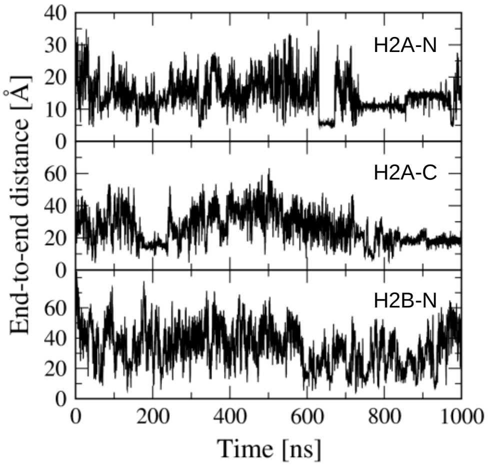

図 2 ： 末端間距離の時間変化．3 つのヒストンテールそれぞれの 1 本目の結果．

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．得られた独立成分（IC）で表される運動のうち，上位のものの時間スケールを調べたところ，どのシミュレーションにおいても数十ナノ秒以上の遅い運動が起きていることが判明し，tICA によって遅い運動が確かに抽出できていることが確認できた．また，主鎖二面角の時間変化から，これらの遅い運動が実際に起こっていることも確認できた．

以上のように tICA で特定された遅い運動は，複数の状態間の構造転移として特徴づけられることも明らかとなった．例えば，図 3 左に示した H2A の C 末端テールの結果では，第 1 独立成分（IC1）によって構造分布が大きく 2 つの状態に分けられることがわかる．IC1 はこれらの状態間の構造転移の運動を表していると考えられる．IC1 で特定された 2 つの状態は，第 2 独立成分（IC2）によって，さらに複数の状態へと分割される様子が見てとれ，より詳細な状態間の構造転移としてヒストンテールの運動を捉えることが可能となっている．一方，主成分分析（PCA）では，状態を明瞭に区別することはできないことがわかる（図 3 右）．

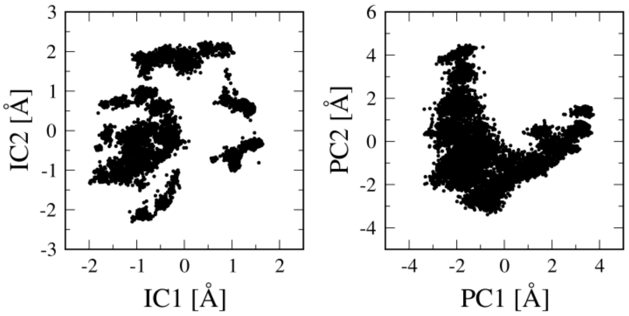

図 3 ： tICA（左）および PCA（右）で定義された低次元空間における構造分布．対象：H2A の C 末端テールの 1 本目．

続いて，複数回実行したシミュレーションそれぞれの解析結果を比較したところ，期待に反して，共通する遅い運動はごくわずかしか見つからず，シミュレーションごとに異なった遅い運動が起きていることがわかった（図 4）．この事実は，ヒストンテールが示す遅い運動が多様であることを意味していると同時に，ヒストンテールが取り得る構造を経巡るためには 1 μs という時間は十分でないことを示唆している．

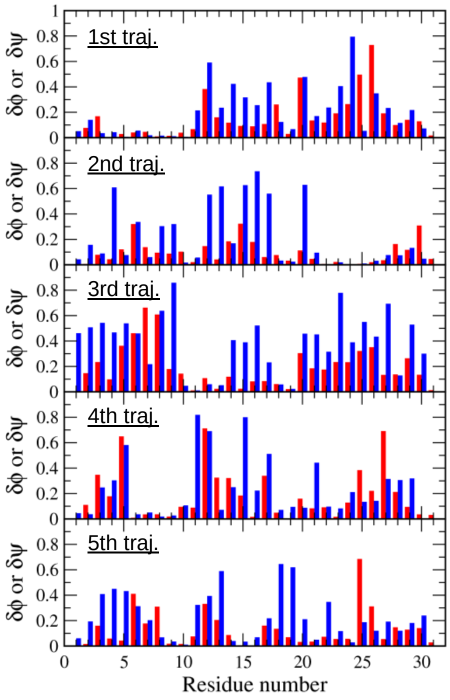

図 4 ： IC1 における主鎖二面角の変位の大きさ．対象：H2A の C 末端テール．