

リボソームの渋滞現象への動力的アプローチ

松本茂紀, 伊藤伸泰

東京大学大学院 工学系研究科 物理工学専攻

概要

リボソームはメッセンジャー RNA の保持する遺伝情報を、対応するタンパク質へと翻訳する高分子である。我々はこの翻訳過程において、非対称な構造と RNA をバインドする機能のみを仮定したシンプルなりボソームの動力学モデルを提案する。翻訳過程では、複数のリボソームが同時に一次元的なメッセンジャー RNA 上を一方向へと進んでいく。その際、メッセンジャー RNA 上でのリボソームの渋滞現象がこの動力学モデルについても起こるという結果が得られた。その原因として、前にいるリボソームによって次のアミノ酸を持ったトランスファー RNA がコドンへ近づくのを妨げられるからだと考えられる。

Dynamical Approach to Jam Phenomenon of Ribosomes

Shigenori Matsumoto, Nobuyasu Ito

Department of Applied Physics Graduate School of Engineering The University of Tokyo

Abstract

A ribosome, which is a macromolecular machine, translates a genetic code on a messenger RNA into a corresponding protein. We propose a simple dynamical model of the ribosome adopting an asymmetric structure and RNA binding sites in the translation process. In this process, some ribosomes travel along the one-dimensional messenger RNA in one direction. Then, we find that the jam phenomenon of ribosomes on the messenger RNA also occurs for our dynamical model. We consider the cause is to prevent a transfer RNA having the next amino-acid from approaching to the corresponding codon by the fore ribosome.

1 はじめに

DNA が保持する遺伝情報はメッセンジャー RNA(mRNA) へ転写された後、タンパク質に翻訳される。mRNA やタンパク質は、ヌクレオチドやアミノ酸が一次元的に繋がったポリマーである。3つのヌクレオチドを1組とするコドンの順序に対応して、mRNA の情報がタンパク質へ翻訳される [1]。

この翻訳の過程は、リボソームと呼ばれる高分子においてなされる事が知られている。リボソームが、mRNA 上の1つ1つのコドンを移動しながら、それに対応するアミノ酸をポリペプチド鎖につなげるステップを繰り返しながら行われる。この過程は、リ

ボソームがあたかも mRNA という道路を1方向に進む自動車と捉えることができる。さらに、1つの mRNA 上のいたる所で、複数のリボソームが同時に翻訳を行っていることが実験的に知られている。これは1次元交通流の問題として捉えることができ、古くは C. MacDonald ら [2] によって数理モデルを用いた研究がされており、現在でも拡張された問題が研究されている [3]。

しかしながら、翻訳過程の詳細なメカニズムについては未解決な問題が残されている。本論文では翻訳過程の動力的側面を研究するため、mRNA やコドンに対応したアミノ酸を運ぶトランスファー RNA(tRNA) について、よく知られた力学ポテンシャル

ルやホワイトノイズを入れた動力学を考慮した単純な粗視化モデルを提案する。また、このモデルにおいて実際にリボソームの渋滞が引き起こされることが確認できている。

2 モデル

リボソームの翻訳過程は大きく分けて、開始、伸長、終止の段階に分かれているが、特にポリペプチド鎖の伸長過程に注目する。伸長過程において、リボソームの機能や構造は実験的な研究が進んでいる[1]。この過程ではまず、リボソーム上の次に翻訳されるべきコドンの位置へ、1つのアミノ酸を持ったtRNAが接近する。もしこのtRNAがコドンと対応するアミノ酸を持っていれば、1つ前のコドンを翻訳したtRNAが保持しているポリペプチド鎖と、新しいtRNAの持つアミノ酸との結合が促進され、そうでなければリボソームの外へと拡散していく。すると、リボソームは次のコドンの位置まで移動し、伸長したポリペプチドを保持するtRNAはリボソームの中央のサイト(Pサイト)にバインドされ、伸長したポリペプチド鎖はトンネルを通りリボソームの外へ向かって伸びていく。その際PサイトにあったtRNAは、保持していたポリペプチド鎖との結合を失い、出口の位置(Eサイト)へ移動しリボソーム外へと拡散する。

このリボソームについて、機能と構造を持たせたシンプルなモデルを提案する。第一に、アミノ酸を有したtRNAおよび反応が終わり出て行くtRNAのサイトが存在することから、構造の非対称性を考える。第二に、ポリペプチド鎖が外へと伸びていくためのトンネル構造を有する。第三に、ポリペプチド鎖を有するtRNAはリボソーム内の構造により、Pサイトに強くバインドされる。

以上より、図1の様な円筒形のモデルを考える。壁は式(1)のポテンシャルを持つ弾性壁であり、mRNAのコドンおよびポリペプチド鎖を持つtRNAはPサイトに対し局所的にバインドされる様なポテンシャルを感じるとし、式(2)の様なポテンシャルを考える。

$$V_w(r) = \begin{cases} \varepsilon_w (r - r_w/2)^{5/2} & (r > r_w/2) \\ 0 & (r \leq r_w/2) \end{cases} \quad (1)$$

$$V_b(r) = \varepsilon_b \exp \left[\frac{r^2}{2(r_w/2)^2} \right] \quad (2)$$

ここで、 r_w は分子直径であり、式(1)の r は壁から

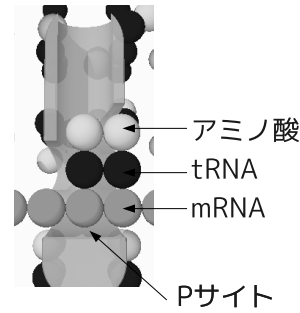


図 1: リボソーム全体は円筒状になっており、mRNA、tRNA、アミノ酸が通ることができるトンネルがあり、上に向けてポリペプチド鎖が出て行くトンネルがある。円筒の一番下のトンネルに入っている3つのコドンについて、左からそれぞれEサイト、Pサイト、Aサイトの位置を示す。

分子までの距離、式(2)の r はPサイトから分子までの距離をそれぞれ表す。

このようなモデルリボソームを用いて、ポリペプチド鎖を伸長する反応過程を考える。リボソームはmRNA上にバインドされており、ポリペプチド鎖が伸長するに従い、熱ノイズを受けながらmRNA上で一次元的なLangevin運動をする様に動く。リボソームのPサイトにコドンがバインドされるポテンシャルは、各コドンに対し式(2)と仮定しており、リボソームがmRNAの鎖に対しラチェット状のポテンシャルを感じる。リボソームの入り口(Aサイト)へtRNAが侵入し、ある一定時間以上留まっている場合、Pサイトのポリペプチド鎖とAサイトのtRNAがもつアミノ酸と結合させる。その後で、リボソームはAサイトに位置するコドンに対し他のコドンよりも強いポテンシャルを感じる(図2)。これにより、リボソームは次のサイトへ移動する駆動力を獲得する。

リボソームの他に、伸長過程に深く関わる分子はmRNA上のコドン、tRNA、そしてアミノ酸である。これらは、液体中を相互作用しながら拡散的に運動しており、その過程においては内部の複雑な構造や化学反応は考えず、1つの分子として粗視化する。各分子およびリボソームは、以下に示すLangevin Dynamicsに従って運動する。

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = -m v + \frac{\partial}{\partial x} V(x) + \xi(t)$$

m_i はそれぞれ各分子固有の質量や抵抗係数である。また、 V は全ポテンシャル、 ξ はホワイトノイズで

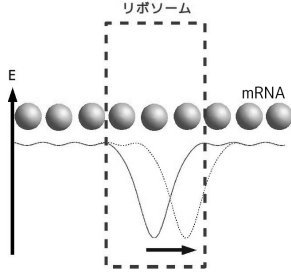


図 2: リボソームの P サイトは、mRNA に対しラチェット状のポテンシャルを感じる。ポリペプチド鎖の伸長反応が進むと、強くバインドされるポテンシャルが A サイトにあるコドンへと移動する。

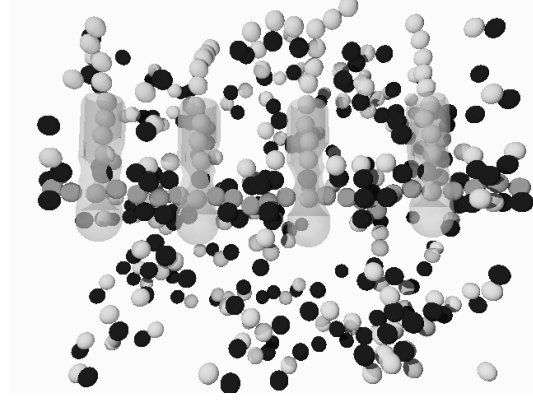


図 3: 24 のコドンからなる mRNA 上で、4 つのリボソームが同時に翻訳しているシミュレーションのスナップショット。

ある。この方程式を over-dump の条件の下で解く。各分子間の相互作用は以下の通りである。

$$V_v(r_{ij}) = k(r_{ij} - r_0)^2 + k'(\cos \theta_{ijk} - \cos \theta_0)^2 \quad (3)$$

$$V_h(r_{ij}) = 4\epsilon_h \left[\frac{12}{r_{ij}^{12}} - \frac{6}{r_{ij}^6} \right] + \frac{\epsilon_d}{r_{ij}^3} [\mu_i \mu_j - 3(\mu_i \hat{r})(\hat{r} \mu_j)] \quad (4)$$

$$V_s(r_{ij}) = 4\epsilon_s \frac{12}{r_{ij}^{12}} \quad (5)$$

それぞれ、 r_{ij} は粒子 i, j 間の距離である。各粒子の相互作用について、mRNA、ポリペプチド鎖、およびアミノ酸と tRNA との結合はバネで結合しており、特に mRNA とポリペプチド鎖については結合角ポテンシャルを考慮しており、式 (3) の第二項の θ_{ijk} は粒子 i, j, k と並んだ時の結合角を表す。mRNA 上のコドンと、対応する tRNA の持つアンチコドンとは、構造からくる異方性を含んだ分子間力を持つため、Lennard-Jones ポテンシャルと双極子-双極子ポテンシャルを仮定する。式 (4) の第二項で、 μ は双極子モーメントを表し \hat{r} は双極子間の向きを表す単位ベクトルである。ここでは、コドンはリボソームの円筒方向と同じ向きの双極子モーメントをもち、相互作用するモーメントの向きは tRNA から結合しているアミノ酸方向であると仮定している。それ以外の分子間相互作用については、斥力ポテンシャル (式 (5)) とする。

3 結果

このモデルにおいて、複数リボソームが翻訳を行う場合に渋滞現象を引き起こすのかに注目し、シミュレーションを行った。シミュレーションの条件として、

伸長過程の開始、終了のプロセスは考えず、周期境界条件のもと 1 次元方向に直線的に配置された mRNA を考える。リボソームは mRNA 上に均等に配置し、tRNA は空間にある数密度で格子状に配置する。今回は、最も単純な伸長過程の動的な振る舞いを見るため、コドンおよびアミノ酸の種類はそれぞれ 1 種類のみを仮定している。なお計算に用いる各パラメータは、 $\epsilon_w = 1.0$, $\epsilon_b = 1$, $\epsilon_w = 25000$, $\epsilon_b = 50$, $\epsilon_h = 4$, $\epsilon_d = 4$, $\epsilon_s = 1$, $k = 200$, $k' = 50$, $r_0 = 1$, $\theta_0 = 0$ とした。この様な条件下で、温度とリボソーム密度による合成速度の変化についてシミュレーションを行った。図 3 は、24 のコドンからなる mRNA 上で 4 つのリボソームが同時に翻訳を行っているシミュレーションのスナップショットである。

リボソームの数密度により、翻訳速度が顕著に変化する結果を図 4 に示す。図は、リボソームが 1 つと 4 つの場合の、リボソームがいるコドンの位置と時間のグラフである。両者では、4 つの場合の翻訳速度が著しく低下していることが見て取れる。これは、前方にリボソームがいることで、tRNA がリボソーム内へ入り込むための間隔が狭くなり、新しく来る tRNA がコドンへ近づくことを妨げるため、翻訳速度が低下していると考えられる。また、空間的に濃度が揺らぐため各サイトで翻訳速度がばらつき、ある一部で翻訳に遅れが生じると、後続のリボソームへ影響が伝搬し結果として渋滞を引き起こす原因となっている。

実験的に、tRNA の局所密度の揺らぎを測定するのは難しく、渋滞の空間的な効果を直接観測するの

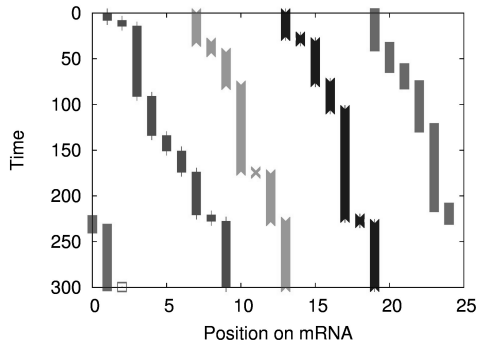
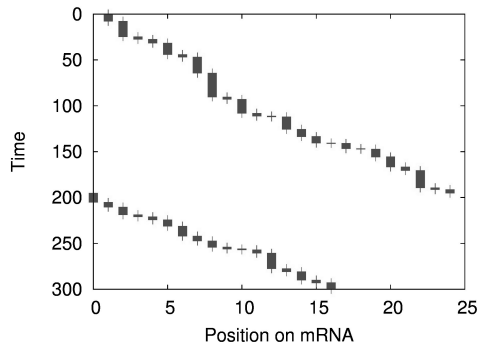


図 4: 上図と下図はそれぞれ、リボソームが1つおよび4つの時の、各リボソームのコードンの位置と時間のグラフを示す。

は困難である。一方で、tRNA の拡散の様子は環境に大きく影響するはずであり、特に温度による影響は伸長過程の合成効率に深く関わってくると考えられる。そこで合成速度の温度依存性について調べた結果を図5に示す。 $T = 0.5$ では、周期境界条件での1次元 ASEP モデルの厳密解において、確率 0.16 で前へ進む場合の定常状態によく一致している。 $T = 1.0, 1.5$ では、低密度側で線形に効率が増加する様に見える。これは、密度が上がリリボソーム間の隙間が小さくなるが、熱揺らぎで新しい tRNA の侵入する空間を獲得しやすくなっているため、急激に効率が落ちることがないのだと考えら得る。この図の密度スケールではまだ効率が下がる様子が見えないが、さらに高密度側ではリボソームが互いに接触し効率が大幅に落ちることが予想される。

4 まとめと展望

本論文では、リボソームについて、非対称的な構造を持ちポリペプチド鎖を有する mRNA 上のコド

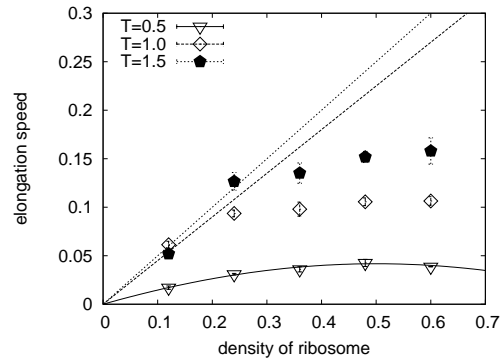


図 5: リボソームの密度と合成速度のグラフである。 $T = 0.5$ の曲線は、周期境界条件のもと確率 0.16 で前へ進む 1 次元 ASEP モデルの厳密解を示している。

ンを P サイトへバインドするという機能だけを考え、ホワイトノイズを受ける動力学系で mRNA からタンパク質へと翻訳するモデルを提案した。このモデルでは、複数のリボソームが翻訳を進めていく際、空間的な tRNA の排除効果が生じることで、翻訳速度が低下し渋滞を引き起こす事が分かった。

結果では、リボソームの数密度が上がったことで翻訳速度が低下し渋滞を引き起こすことを調べたが、翻訳効率については今後の課題である。本論文では、コドンやアミノ酸の種類が1種類に固定されているが、実際には4種類のヌクレオチドから3つの組み合わせに対し、20種類のアミノ酸が縮退を伴って対応している。多様なコドン配列を正しいアミノ酸配列へ翻訳する際、エラーレートが環境条件でどのように変化するかは実験的に重要である。このモデルが、どのような条件下でより効率のよい翻訳が行えるかを調査するために有用なモデルであると期待している。

参考文献

- [1] B. Alberts *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed., Garland, New York, (2002).
- [2] C. MacDonald and J. Gibbs, *Biopolymers* **7** (1969) 707.
- [3] N. Mitarai, K. Sneppen and S. Pedersen, *J. Mol. Biol.* **382** (2008) 236-245.