

リボソーム内の化学的性質が翻訳中のタンパク質の立体構造に影響する

細胞内でタンパク質合成を行うリボソーム内部の環境を模倣する構造モデルを作成し、計算機シミュレーションにより、リボソームで合成されたタンパク質が通過するトンネル内の多様な化学的性質が、翻訳中のタンパク質における立体構造形成に影響を及ぼすことを明らかにしました。

細胞内でタンパク質合成を行うリボソームにおいて、合成されたタンパク質は、リボソームトンネルと呼ばれる筒状の空間を通過して放出されます。近年、一部のタンパク質はリボソームトンネル内で立体構造を形成し、その構造が機能的な意義を持つことが報告されてきました。しかし、その構造形成メカニズムは、よく分かっていませんでした。

本研究では、これまで報告されたリボソームトンネルの立体構造を網羅的に解析し、その重要な特徴であるトンネルの内径と化学的性質を反映した Ribosome Environment Mimicking Model (REMM、リボソーム環境模倣モデル) と呼ばれる筒状のモデルを作成しました。また、化学的性質は反映せず内径のみを再現した従来型のモデルとして、炭素原子のみからなる筒状の分子である Carbon Nanotube (CNT) を比較用モデルとして用意しました。次に、これら2つのモデル内部における、さまざまなタンパク質の構造を分子動力学シミュレーションにより解析しました。その結果、本研究で考案された REMM の方が、実験的にリボソームトンネル内で観測されていたタンパク質の構造をよく再現していました。さらに、REMM が反映する化学的性質が CNT と比べて多様であることが、実験構造をよく再現できた要因であることが分かりました。すなわち、リボソーム内の多様な化学的性質が、翻訳中のタンパク質における立体構造形成に重要だということがわかります。REMM を発展させることで、実際の細胞内におけるタンパク質の立体構造に対する理解が深まると期待されます。

研究代表者

筑波大学 計算科学研究センター

原田 隆平 准教授

保田 拓範 (日本学術振興会特別研究員・生物学学位プログラム 博士後期課程3年)

研究の背景

リボソームは、DNA の情報をタンパク質に翻訳する細胞内の生体分子です。リボソームにおいて、タンパク質はリボソームトンネルと呼ばれる筒状の空間を通過して外部に放出されます。近年、リボソームトンネル内部において、複数のタンパク質が α -helix^{注1)} と呼ばれる特徴的な立体構造を形成していることが報告されました（参考図：左）。また、リボソームトンネル内で形成された α -helix は翻訳の制御など機能的な意義を持つことも示唆されており、 α -helix 形成メカニズム解明のための研究が進んでいます。

これまでの研究から、リボソームトンネルの内部タンパク質そのものが持つ α -helix の形成しやすさに加え、リボソームトンネルによってタンパク質がとりうる構造が制限されることも α -helix 形成の駆動力として重要であることが示されています。さらに、リボソームトンネルを構成する分子の化学的な性質も α -helix 形成に影響を及ぼすことが示唆されていましたが、その定量的な検証は行われてきませんでした。

研究内容と成果

本研究ではまず、これまでに決定されたリボソームトンネルの立体構造を網羅的に解析し、リボソームトンネルの重要な特徴である内径と化学的性質を調査しました。これらの情報に基づき、リボソームトンネルの内径と化学的性質を反映させた Ribosome Environment Mimicking Model (REMM、リボソーム環境模倣モデル) と呼ばれる筒状のモデルを作成しました。また、化学的性質は反映せず内径のみを再現した従来型のモデルとして、炭素原子のみからなる筒状の分子 Carbon Nanotube (CNT) を比較用モデルとして用意しました。次に、リボソームトンネル内部における立体構造が実験的に決定されている 17 のタンパク質（アミノ酸配列）について、分子動力学 (MD) シミュレーション^{注2)} により上記2つのモデル内部の立体構造を調査しました。

その結果、REMM の方が CNT よりも、実験的にリボソームトンネル内で観測された α -helix をよく再現していました。（参考図：中央・右）このことから、リボソームトンネル内部の化学的性質も α -helix を形成する上で重要な役割を果たすことが明らかになりました。さらに、MD シミュレーションで得られた REMM と CNT 内部のタンパク質の構造を詳細に解析したところ、REMM が反映する化学的性質が CNT と比べて多様であることが、REMM 内部で実験構造に近い α -helix が形成された要因であると分かりました。以上から、リボソーム内の多様な化学的性質が、翻訳中のタンパク質における立体構造形成に重要であることを解明しました。

今後の展開

タンパク質の立体構造は、実験的な試験管内と実際のリボソームトンネル内など、細胞内環境で異なる場合があることが知られています。また、この立体構造の差は、試験管内で効果が認められた薬剤が、実際の細胞に対しては作用しないなど、実用上の問題を生む原因の一つと考えられています。そのため、計算科学的なアプローチによって、低コストで細胞内環境におけるタンパク質の立体構造を予測する技術の需要が高まっています。本研究は、リボソームトンネルを内径と化学的性質に基づいてモデル化することで、その内部におけるタンパク質の立体構造を一定の精度で再現できることを示しました。提案したモデルは、形や組成を変えることで汎用的に特定の分子内環境をモデル化することが可能です。今後、このモデルを発展させ、リボソームのみならず多様な生体分子中におけるタンパク質の立体構造を調査することで、実際の細胞内におけるタンパク質の構造理解が深まると期待されます。

参考図

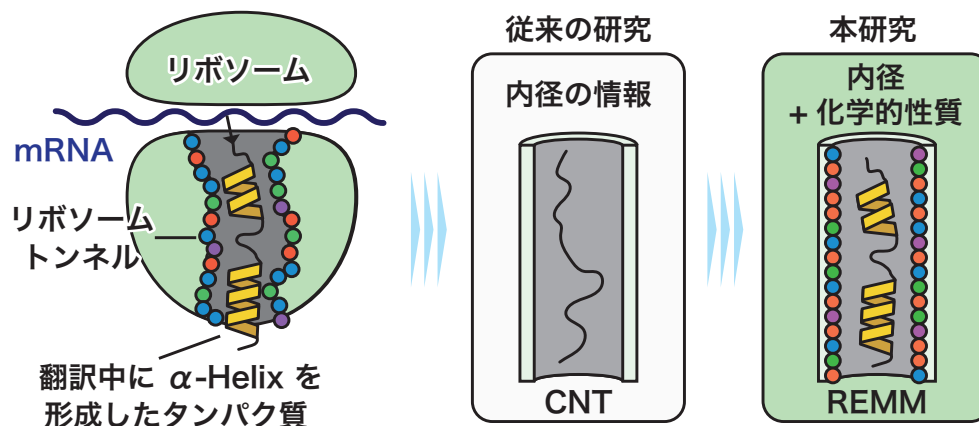


図 本研究の概要

(左) 翻訳中のタンパク質がリボソームトンネル内で α -helix を形成する模式図

(中央・右) 本研究で利用したモデルの概要とモデル内でのタンパク質の模式図

用語解説

注1) α -helix

タンパク質が持つ特徴的な立体構造の一つで、右巻きのらせん状構造を持つ。

注2) 分子動力学シミュレーション (Molecular Dynamics Simulation)

コンピューター上でタンパク質の動きをシミュレーションする手法。タンパク質を構成する原子に働く相互作用をもとに運動方程式を解くことで、その動きを高い時空間分解能で調べることができる。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト (JP22J20084、JP23K16989、23H04879、23H02427、JP21K06094) の一環として実施されました。また、本研究成果は筑波大学計算科学研究センターの学際共同利用プログラム Pegasus、Cygnus (プロジェクトコード: LSC、MOBIO、BIOSIM) を利用して得られたものです。

掲載論文

【題名】 Ribosome Tunnel Environment Drives the Formation of α -helix During Co-Translational Folding

(リボソームトンネル環境は翻訳共同的な Folding おける α -helix 形成の駆動力である)

【著者名】 Yasuda. T^{1,2}., Morita .R³., Shigeta. Y³., Harada. R^{3,4}.

1. 筑波大学 理工情報生命学術院 生命地球科学研究群 生物学学位プログラム 博士後期課程
2. 日本学術振興会特別研究員
3. 筑波大学 計算科学研究センター
4. 筑波大学 生命環境系

【掲載誌】 *Journal of Chemical Information and Modeling*

【掲載日】 2024年8月16日

【DOI】 10.1021/acs.jcim.4c00901

問合わせ先

【研究に関すること】

原田 隆平（はらだ りゅうへい）

筑波大学計算科学研究センター 准教授

URL: <https://sites.google.com/view/harada-lab/home>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp