

素過程から構成される時計タンパク質概日リズムの数理モデル

¹分子研, ²総研大

○甲田信一^{1,2}, 齊藤真司^{1,2}

A mathematical reaction model of the circadian rhythm of clock proteins constructed of elementary processes

○Shin-ichi Koda^{1,2}, Shinji Saito^{1,2}

¹ Institute for Molecular Science, Japan

² The Graduate University for Advanced Studies, Japan

【Abstract】 The pacemaker of the circadian clock of cyanobacterium consists of three proteins, KaiA, KaiB, and KaiC. These Kai proteins show a periodic phosphorylation with 24-hour period in the presence of ATP. To understand circadian clocks in biological systems, several mathematical reaction models of the Kai proteins have been proposed. However, most of these models are simplified in order to elucidate general biological oscillations. Consequently, there are only a few models that explicitly consider elementary processes and reactions in Kai proteins. The present study, on the other hand, constructs a reaction model of Kai proteins by choosing some important elementary processes from experimental results and combining them. The present model with optimized parameters reveals that the periodic phosphorylation can be realized by regulating only ADP/ATP exchange in KaiC. In addition, the present model can reproduce many experimental data and the synchronization to periodic light-dark change. These results indicate the validity of the present model.

【序】 約24時間周期で自律的に発振する体内時計は多くの生物に備わっている。この体内時計は生体内の多様な活動のオンオフを切り替える。したがって体内時計は中枢的な生体機能のひとつであると言える。

シアノバクテリアは時計タンパク質 KaiA, KaiB, KaiC によって体内時計を発振させる。興味深いことに、これら3種のタンパク質とATPを共に試験管の中で混合すると、それだけで約24時間周期の振動現象が生じる[1]。この系は、安定した環境である試験管の中で再構成できるため適用できる実験手法が幅広い。一方で、対象がタンパク質であるため機構の原子・分子的理解が得られる可能性が大きい。そこで、このKaiタンパク質の系は、現在盛んに研究が行われている。

本研究では反応モデル(反応速度式のセット)を構築し、Kaiタンパク質の発振機構を説明することを目指す。この系に関する反応モデルはこれまでいくつか提案されてきた。しかし、その目的が振動現象一般に共通する普遍性の解明だからか、個々の反応の詳細には立ち入らない単純化されたものが多い。例えば、ATP加水分解(時計にエネルギーを与える重要な過程)をモデルにあらわに組み込んだ例はほとんど存在しない。そこで本研究は、実験的に知られている種々の素過程・素反応(といくつかの仮定)を組み合わせることでモデルを構築し、それらが如何に時計の機能を発現させているか明らかにすることを目指す。

【モデル】 KaiA, KaiB が存在すると KaiC はリン酸化反応と脱リン酸化反応を周期的に繰り返す。特に KaiC は2ヶ所のリン酸化サイト (431Ser, 432Thr) を持ち、スレオニンのリン酸化→セリンのリン酸化→スレオニンの脱リン酸化→セリンの脱リン酸化の順に巡回的なリン酸化/脱リン酸化を行う。このリン酸化振動は、一見、2ヶ所のリン酸化/脱リン酸化反応の速度定数が周期振動の最中に変動しているように見える。一方、実験的に「KaiA は KaiC 中に蓄積された ADP と外部の ATP の交換を促進する」ことが知られている [2]。この事実は、KaiA が (リン酸化反応に必要なリン酸の供給源である) ATP の取り込みを促進することで、リン酸化/脱リン酸化反応の平衡をリン酸化側にシフトさせていることを示唆している。本モデルではこの“平衡のシフト”こそがリン酸化振動のメインの機構だと考える。そして、それを示すために、「ADP/ATP 交換の速度定数だけが状態依存 (時間変化) し、他の反応 (ATP 加水分解、リン酸化/脱リン酸化反応) の速度定数は常に一定」との極端な仮定を置く。発表では、平衡をシフトさせるだけで巡回的なサイクルが生まれる理由を詳述する。

一方で KaiB は KaiA の働きを阻害し、結果として脱リン酸化を進める役割を持つことが知られているが、KaiA および KaiB の作用のタイミングが如何に規定されているかという点は重要である。というのも、仮に KaiA と KaiB の作用が同時であれば、KaiA によるリン酸化と KaiB による脱リン酸化の効果が釣り合う平衡に落ち着いてしまうからである。この点に関し本モデルは、リン酸化に付随する KaiC のアロステリックな構造変化のいくつか [3, 4, 5] や KaiB の自発的な遅い構造変化 [6] などを考慮した上で、KaiA/KaiB 作用のスイッチング機構を組み込んでいる。

【妥当性】 モデル中のパラメタのフィッティングを行い、リン酸化振動の実験値 [7] に関する再現性を検証する。結果は Fig. 1 のとおり良く再現できた。また、本モデルはパラメタフィッティングに使用していない種々の実験結果も良く再現できた。さらに、体内時計の重要な性質のひとつである環境の周期変動に対する同調能として、光の明暗 (環境の ATP/ADP 比の変動) に対する同調能を持つことも確かめられた (Fig. 2)。以上の結果は、本モデルが妥当である可能性を示すものである。

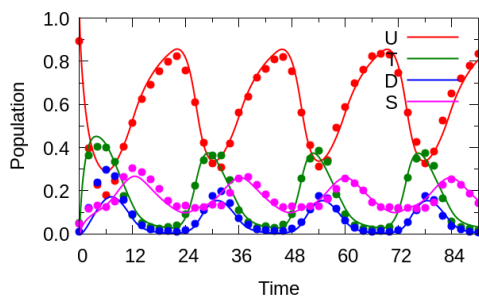


Fig. 1. Fitting to the experimental data.

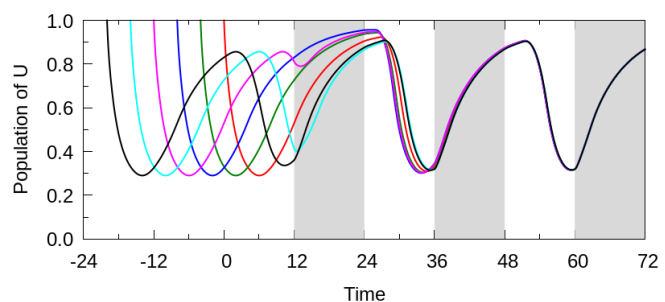


Fig. 2. Synchronization to periodic light-dark change.

【参考文献】

- [1] Nakajima M *et al.* *Science* **308**, 414 (2005).
- [2] Nishiwaki-Ohkawa T *et al.* *PNAS*, **111**, 4455 (2014).
- [3] Kim YI *et al.* *PNAS* **105**, 12825 (2008).
- [4] Chang Yg *et al.* *PNAS* **108**, 14431 (2011).
- [5] Chang Yg *et al.* *PNAS* **109**, 16847 (2012).
- [6] Chang Yg *et al.* *Science*. **349**, 324 (2015).
- [7] Y. Murayama *et al.* *EMBO J.* **30**, 68 (2011).