

生物系における協同現象・非平衡統計物理学からのアプローチ

Cooperativity in biological systems: approach from non-equilibrium statistical physics

九州大学大学院理学研究院物理学部門 御手洗菜美子

Department of Physics, Kyushu University, Namiko MITARAI

派遣期間 2006年8月3日～2007年8月27日

August 3, 2006 – August 27, 2007

研究機関 The Niels Bohr Institute, Copenhagen University,  
Blegdamsvej 17, 2100 Copenhagen O, Denmark

研究指導者 Prof. Kim. Sneppen

英文サマリー

The biological system is a non-equilibrium dynamic system that contains wide range of length and time scales. In order to understand its complex behaviors, it is necessary to construct mathematical models that capture the essence of the systems and analyze its dynamics and stability. We construct and analyze models on genetic regulation systems in eukaryotic cells to find out the characteristic functions of the system.

We build a simple model for feedback system involving small RNAs (sRNAs) based on the iron metabolism system in *E. coli*, and compare it with the corresponding system in *H. pylori* which uses purely transcriptional regulation. This reveals several unique features of sRNA based regulation that could be exploited by cells. Firstly, the sRNA regulation realizes fast response and costs less when the bacterium lives in iron-rich condition and suddenly experience iron depletion. Secondly, we propose that a single sRNA can prioritize the usage of different target mRNAs. This suggests that sRNA

regulation would be more common in more complex systems which need to co-regulate many mRNAs efficiently.

本文：

生物は、一タンパク質のレベルから細胞、個体、社会にいたるまで、幅広い長さ・時間スケールを含んだ非平衡な系であり、それぞれのスケール毎・スケール間で複雑に相互作用しながら、システム全体としての安定性や柔軟性を保っている。このような複雑な系の振る舞いを理解するには、関わる要素の相互作用を定量的に数理モデルとして表し、そのダイナミクスや安定性などを解析する作業が欠かせない。そこで、生物システムの中でも実験データが比較的蓄積されている原核生物の遺伝子発現系とその制御について、数理モデルを構築し、その解析を通して生物システムの機能や特徴を理解する研究を行ってきた。

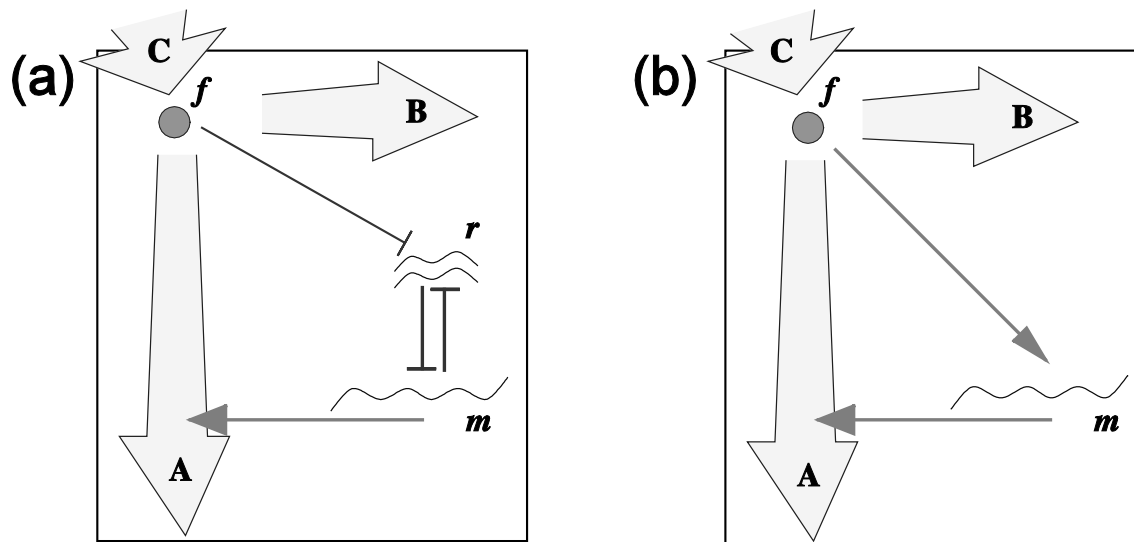
まず対象にしたのは、小さなRNA (sRNA) による翻訳制御である。近年、生物の様々な遺伝的調節機構において、タンパク質をコードしない sRNA 重要な役割を果たしていることが見出され、注目を集めている。しかし、sRNA による制御の特徴や利点、動力学などはまだよくわかっていない。そこで、sRNA による制御の特徴を明らかにすることを目的として、具体例を元にモデルを構築し、その性質を調べた。

取り上げた例は、sRNA を含む制御系の中でもよく調べられている、大腸菌における鉄代謝系である。大腸菌は、鉄を必要とするタンパク質を数多く持っており、常に体外から大量の鉄を取り込む必要があるが、同時に、二酸化鉄イオンが体内に増えすぎると毒性を持つため、鉄イオンの量をうまく調節する必要がある。そこで、鉄イオンが増える（減る）と、鉄イオンを消費するタンパク質の生産量を増やす（減らす）ことで、鉄を有効に利用すると同時に体内の鉄イオンの量を一定範囲内に保つ制御機構を持っている。大腸菌の場合、この制御機構に sRNA による制御が含まれているのである。

図(a)は、大腸菌の鉄代謝系を単純化したモチーフの図である。鉄イオンが **Fur** とよばれる

タンパク質によって感知されると(図の  $f$ )、 $f$  は小さな RNA の一種 RyhB( $r$ ) の転写を抑制する。一方  $r$  は、鉄イオンを消費するタンパク質の mRNA( $m$ ) に結合して、その分解を促すと同時に、自身も分解される。従って、鉄イオンが増えると ( $f$  が増えると)  $f$  は間接的に  $m$  を活性化し、それが鉄イオンの消費を促す、というフィードバック調節が行われていることになる。

更に興味深いことに、sRNA を用いない鉄代謝系を持つ細菌もいる。ピロリ菌の場合は、Fur は直接 mRNA の転写を活性化させることが知られている (図(b))。



(a) The sRNA motif found in *E. coli*, consists of three variables –  $f$ , the Fe-Fur complex which depends on the amount of loosely bound iron,  $r$ , the sRNA rhyB, and  $m$ , the mRNA of iron-using proteins. The barred arrows between  $r$  and  $m$  represent the formation of the  $r$ - $m$  complex and its subsequent degradation. The other barred arrow indicates transcriptional repression of  $r$  by  $f$ . The influx of  $f$ , denoted by  $C$ , is divided into the channel  $A$ , regulated by  $m$  (arrow) and the non-regulated channel  $B$ . (b) The transcription motif found in *H. pylori*. Here,  $m$  is transcriptionally activated by  $f$ .

そこで我々は、図(a)の「sRNA モチーフ」と、図(b)の「転写調節モチーフ」の振る舞いを比較することで、sRNA を用いた制御の特徴をとらえることを試みた。その結果、それぞれのモチーフにおいて代謝のコストが異なり、sRNA モチーフは、菌が通常鉄が豊富な環境に

住み、ときどき欠乏が起こる場合に低コストで速い応答を実現できることを見出した。

さらに我々は、鉄イオン代謝系では RhyB に制御される mRNA が複数の種類に及ぶことに着目し、一種類の sRNA が複数の種類の mRNA を制御する場合にモデルを拡張した。この場合、sRNA と mRNA の間が結合して分解される効果の強さを表すパラメーターは、mRNA の種類によって異なると考えられる。相互作用が強い mRNA は、少ない sRNA でも強く抑制されるが、sRNA も同時に分解されるために、相互作用が弱い mRNA は、相互作用が強い mRNA が十分に抑制されるまで sRNA の影響を受けない。この効果により、sRNA による制御はどの順番で mRNA を抑制するかを優先順位付けを効果的に行えることを指摘した。複雑な遺伝子を持つ生物ほど、同時に制御することが必要な mRNA を多数もつと予想されるので、この結果は複雑な生物ほど sRNA を用いた制御の方が採用されやすいという可能性を示唆する。

これらの成果は、論文 [1]として発表済みである。さらに、転写開始過程の揺らぎの性質や、翻訳過程の動力学などについても研究を開始し、現在でも派遣先と共同研究を行っている。

[1]N. Mitarai, A. M. C. Andersson, S. Krishna, S. Semsey, and K. Sneppen, “Efficient degradation and expression prioritization with small RNAs”, *Physical biology* **4**, 174—171 (2007)