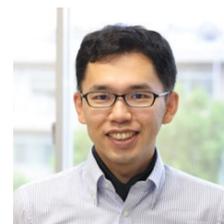


タンパク質合成装置の弱点と、その機能を補助する翻訳因子

Functional Limitations of the Protein Synthesis Machinery and the Roles of Its Supporting Factors

岡山大学 茶谷 悠平



生命を構成するタンパク質は、20種類のアミノ酸が連結されたポリマーであり、その合成は細胞内のリボソームと呼ばれる分子機械が担っている。理論上、アミノ酸の並び方はほぼ無限であり、これが多様な機能を持つタンパク質の創出、ひいては生命の複雑性と進化の根幹を支えてきた。しかし近年の研究により、リボソームはすべての配列を均等に合成できるわけではなく、特定のアミノ酸配列において合成が困難となる「ボトルネック」が存在することが明らかとなりつつある。

その一例として、負電荷アミノ酸（アスパラギン酸、グルタミン酸）が密に並ぶ配列が挙げられる。リボソーム内部はRNAによって構成されており、負電荷を帯びているため、これらのアミノ酸との静電的反発や構造的な不整合が生じやすい。結果として、リボソームは本来の終着点（終止コドン）に到達する前に合成を終えてしまい、予定されたタンパク質の全長を合成できなくなる。このような異常な終結反応: **Intrinsic Ribosome Destabilization (IRD)** は、ゲノム情報と実際のタンパク質産物との乖離を引き起こす要因の一つとなる (**参考文献-1**)。

興味深いことに、こうしたIRDなどの合成異常を引き起こす“難合成アミノ酸配列”は、生物のゲノム中にも広く存在することが判明している。大腸菌では200以上の遺伝子において、負電荷配列に起因する異常終結の痕跡が確認されており、正確なタンパク質合成を妨げる要因となりうる。これらの事実は、生物がこうしたタンパク質合成の「ボトルネック」に対処する分子機構を、何らかのかたちで進化的に獲得してきた可能性を示唆している。

本研究では、このような難合成配列に対処する機構を探索するにあたり、ABCファミリーに属し、リボソームに結合する4種のタンパク質因子 (EttA, YbiT, Uup, YheS) に着目した。結果、EttA および YbiT は、ともにIRDによる翻訳異常を予防する活性を有しており、とりわけYbiTは翻訳の全過程で作用することが示された。一方でUup および YheS は負電荷配列に対する抑制能は示さなかったが、それぞれ異なる“難合成配列”に特異的に作用し、翻訳の停滞を解消する機能を持つことが明らかとなった (**参考文献-2**)。これらの知見は、ABCファミリータンパク質群が共通の立体構造を持ちながらも、配列レベルの違いにより標的とするアミノ酸モチーフを選択的に認識している可能性を示している。

本研究から、タンパク質のアミノ酸配列そのものが合成効率や遺伝子発現に影響しうるリスクを内包すること、またそれに対抗する合成促進機構が働いていることが明らかとなった。今後、こうした分子機構の全体像を明らかにすることにより、遺伝情報の再解釈による新たな生命機能の同定や、タンパク質生産効率化などへの応用が期待される。

【キーワード】 タンパク質合成、新生ペプチド鎖、ABCファミリータンパク質

【参考文献】

1. 岡山大学 翻訳ダイナミクス研究室 (<https://sites.google.com/s.okayama-u.ac.jp/chadani-lab/>)
2. Chadani, Y. *et al.* The ABCF proteins in *Escherichia coli* individually cope with ‘hard-to-translate’ nascent peptide sequences. *Nucleic Acids Res.* **52**, 5825–5840 (2024).