



PRESS RELEASE (2011/12/08)

京都産業大学
岡山大学**合成途上のタンパク質を検出する実験手法を開発
—細胞は不完全なタンパク質も合成していることが明るみに—****概要**

生き物の単位である細胞の中では、遺伝子を設計図として様々なタンパク質が生まれて働いています。タンパク質はアミノ酸が多数、特定の順番でつながることによって合成されます。これまで、細胞内で合成途上状態にあるタンパク質の鎖を検出する方法がなく、「合成途上鎖」は研究の盲点となっていました。京都産業大学、岡山大学、京都大学の研究グループ(代表:京都産業大学 総合生命科学部 伊藤 維昭 教授)は、完成したタンパク質と区別して合成途上鎖を検出する方法を世界で初めて開発し、合成途上鎖の全体像を“ナッセントーム”と呼ぶことを提案しました。この方法を利用して、タンパク質合成の過程が厳密な品質管理をうけている様子を明らかにしました。

本研究の成果は 2011 年 12 月 5 日(米国東部時間)に米国の科学雑誌 PLoS ONE にオンライン掲載されました。

掲載 URL <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0028413>

■背景

生命活動には多くの個性的なタンパク質が要となって働きます。タンパク質たちは、遺伝子 DNA に書き込まれ“伝令 RNA (mRNA)” に写し取られた配列指令文に従った順番でアミノ酸が順次結合することによって作られます(図1)。タンパク質合成装置であるリボソームが mRNA 上を走って遺伝暗号を読み取り、アミノ酸の並びに「翻訳」する作業を行います。このとき、リボソームの内部ではアミノ酸が暗号解読のアダプターとなる tRNA に結合した状態で順次結合していきます。合成途上状態のタンパク質は鎖のように伸びた状態でリボソーム内部のトンネルを通過してリボソームの外に出現していきます。この間も合成途上鎖の一方の端は tRNA に結合しており、リボソームの中心部に繋ぎ止められています(図2)。翻訳の全過程が終了すれば、tRNA との結合が切られて、完成した鎖としてリボソームの外に生まれ落ち、特定の立体構造をとって働きます。このように進行する翻訳の全過程は数十秒から数分を要するもので、この間タンパク質は翻訳途上鎖の状態にあります。私達が生命活動を営むことが出来るのは、このようなタンパク質の合成過程が滞りなく行われて、必要なタンパク質が必要なときに働くためです。

■ 内 容

京都産業大学の研究グループは、タンパク質の中には合成途上鎖の状態で作動するものが存在することを発見して、それらの意義について研究してきました。今回は、より一般的に、細胞内の合成途上タンパク質を検出する実験手法を開発しました(図3)。細胞が持つタンパク質の全体像のことを指す“プロテオーム”という言葉がありますが、研究チームは合成途上タンパク質の全体像を“ナッセントーム”と呼ぶことを提唱しています。ナッセントーム解析により、タンパク質合成におけるアミノ酸の結合スピードが巧妙に制御されていることなど、生物機能の実行部隊であるタンパク質誕生の謎が解明されていくことが期待されます。今回、細胞の中では不完全な設計図(mRNA)が予想以上につくり出されていることが明らかとなりました。設計図が不完全のため翻訳過程が首尾良く終了できない場合には、リボソームが mRNA の上で立ち往生してしまいます。岡山大学の研究グループは、そのようなリボソームを救出する救援隊が細胞の中に最低2種類存在していることを、大腸菌細胞の解析から明らかにしました。今回の共同研究により、リボソーム救援隊の働きを抑えると細胞内に合成途上タンパク質の鎖が多量に蓄積することがわかりました。すなわち、生き物は完全な設計図以外に出来損ないの設計図も有意につくり出しているのです。しかし、正常な細胞では、リボソーム救援隊が働いているため、翻訳装置が不完全 mRNA の上で立ち往生することなく解離し、健全に働き続けることができるのです(図4)。細胞の働きは様々な過程を滞りなく進行させるための品質管理機構によって維持されていますが、遺伝情報の翻訳においても品質管理機構が重要な役割を持っていることが今回の研究によって解明されました。

■ 今後の展開

タンパク質の合成には、mRNA、リボソーム、tRNA、翻訳因子などが働き、その機構は詳細に研究されてきました。しかし、つくられる側の主体である合成途上鎖に関する研究はあまりなされておられません。細胞に於ける合成途上鎖を検出する方法は、今回初めて開発されたものであり、タンパク質動態の研究に必須のツールになるものと期待されます。タンパク質は、たとえ出来かけの状態でも、他の分子と相互作用して結合したり、自分の鎖の内部の相互作用によって折り畳まれたりと言ったことが起こっても不思議ではありません。タンパク質の立体構造形成や働く場所への移動などが合成途上で開始される例が知られつつあります。このように、タンパク質の運命は合成途上で決まっていくのかも知れません。その時、アミノ酸の結合スピードの微調整が重要な要素になるという考えも提唱されています。ナッセントーム解析はこのような、生命現象の基礎過程の研究に役立ちます。高品質な有用タンパク質を効率的に作り出す技術にも、本研究は役立つと考えられます。リボソーム救出機構などのタンパク質合成の品質管理システムは、高等生物においても複数存在していることがわかってきています。ナッセントーム解析によって、翻訳途上で立ち往生した翻訳装置がつくる出来損ないのタンパク質を検出することが可能となり、生物がいかに失敗に対処して頑強に生きながらえるのかと言った問題に具体的に迫る手段が付け加わりました。

タンパク質の合成 = 遺伝情報の翻訳

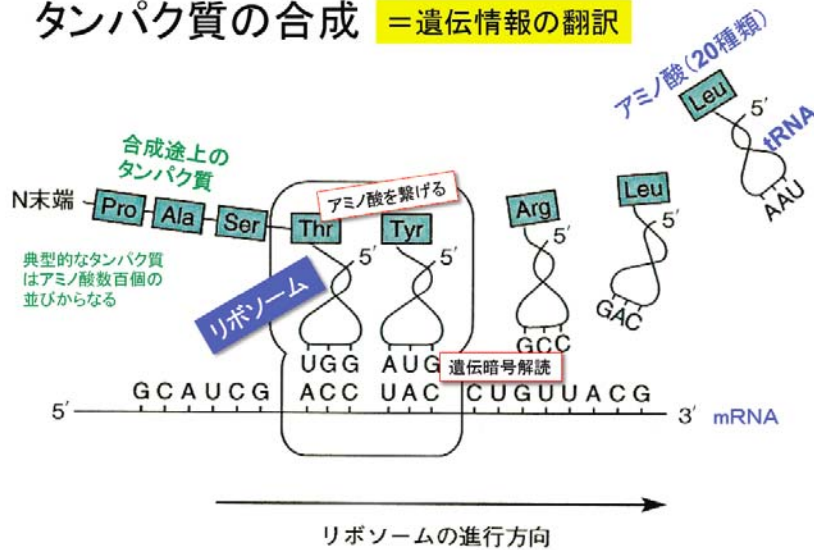


図1 タンパク質はDNAから転写されたmRNAの塩基配列をアミノ酸配列に翻訳することにより合成される。tRNAに結合したアミノ酸がmRNA上の遺伝暗号に従って、リボソーム内にリクルートされる。次いでアミノ酸どうしがペプチド結合によって結びつけられる。



図2 タンパク質合成はリボソームの内部で進行する。合成途中のタンパク質はtRNAを介してリボソームの中心部に繋がれている。伸長した末端はトンネルを通過してリボソームの外に出現していく。全てのタンパク質はこの合成途中状態を経験して誕生する。

“ナッセントーム”を見る電気泳動法

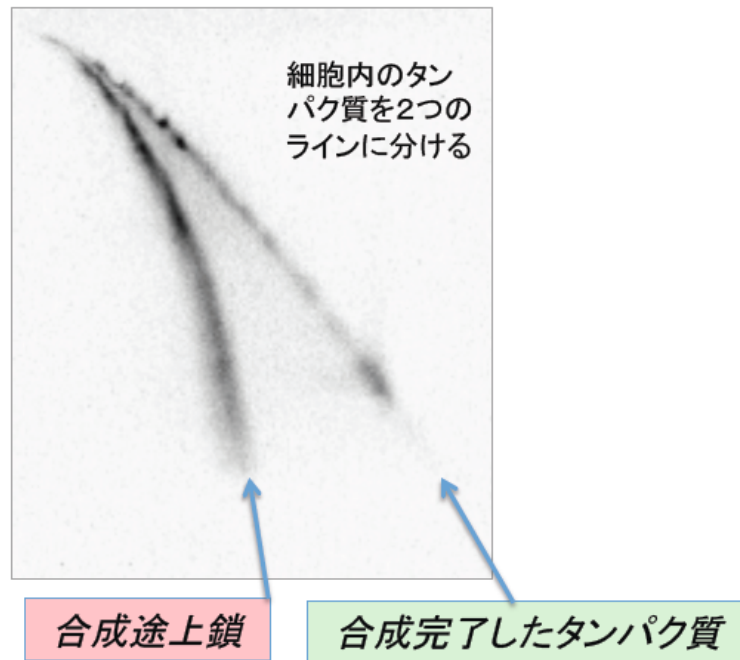


図3 細胞内の合成途上タンパク質の検出。合成途上鎖には tRNA が共有結合していることを利用して、合成途上のタンパク質を通常のタンパク質から電気泳動で分離する。この実験では、合成直後のタンパク質を優先的に標識して観察している。

正確な仕事をするための生物の作戦

- × 誤りがないよう、失敗しないように完璧な仕組みを作って完璧な仕事をする
- 誤りの部分や失敗作は取り除いて、やり直す

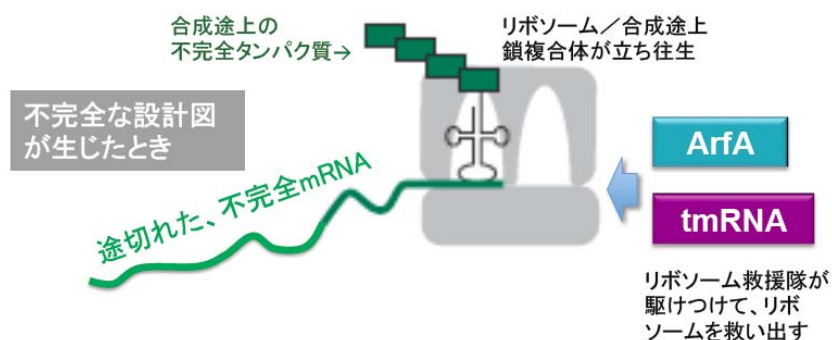


図4 生物は誤りを高頻度で起こしているが、修正・品質管理機構の働きで、誤ったものは除去される。不完全な mRNA が生ずるとリボソームの立ち往生を防いで救出するリボソーム救援隊 (tmRNA および ArfA) が働く。

【掲載論文名】

Nascentome Analysis Uncovers Futile Protein Synthesis in Escherichia coli
(ナッセントーム解析が明らかにした大腸菌の空回りタンパク質合成)

伊藤 維昭* (京都産業大学)、茶谷 悠平 (岡山大学)、中森 健太 (京都産業大学) 千葉
志信 (京都産業大学) 秋山 芳展 (京都大学)、阿保 達彦 (岡山大学) (*責任著者)

【お問い合わせ】

京都産業大学総合生命科学部 教授

伊藤 維昭

電話:075-705-2972

FAX:075-705-2972

Mail:kito@cc.kyoto-su.ac.jp

岡山大学大学院自然科学研究科 准教授

阿保 達彦

電話:086-251-7862

FAX:086-251-7876

Mail:tabo@cc.okayama-u.ac.jp

京都産業大学総務部広報室 宮川

電話:075-705-1411

FAX:075-705-1987

Mail:kouhou-ka@star.kyoto-su.ac.jp