

タンパク質合成における緩急

寶関 淳

タンパク質合成というのは、リボソームが機械のように淡々と働くことでmRNAが一定の速度で翻訳されて進行するわけではない。最近、タンパク質合成途中に関するさまざまな解析が進み、タンパク質合成において緩急をつけること、つまり、タンパク質の合成速度を速くしたり、遅くしたりすることで、タンパク質はうまくフォールディングされていると考えられるようになってきた。

大腸菌や酵母などの異種生物での組換えタンパク質の収量を増加させるために、レアコドン（使用頻度の低いコドンあるいは対応するtRNA量が少ない）に対応するtRNAを過剰発現させた株を発現に利用する、あるいは、目的タンパク質の塩基配列のコドンを、目的タンパク質を発現させる生物においてよく使用されているコドンに変更するといった戦略がよく取られる。これらは合成の緩急をつけるのではなく、タンパク質合成速度における滞りをなくするという処置であり、期待通りの結果を得られないこともしばしば見られる。実際、翻訳が速過ぎてしまうと凝集を引き起こすという報告がある¹⁾。

mRNAの塩基配列は翻訳速度の調節に関与しており、塩基配列の調節によるフォールディングの改善が報告されている²⁾。ゆっくりフォールディングすべきドメインに対しては使用頻度の低いコドンを使うことで翻訳速度を低下させて、リボソームから出たばかりの新生ポリペプチド鎖の折りたたみに必要な時間を稼ぎ、それ以外の領域では使用頻度の高いコドンを使うことでフォールディングされたタンパク質の活性が増大した。また、ドメインとドメインの境界でのレアコドン使用により、フォールディングが改善した。

リボソームプロファイリングにより、細胞内のタンパク質合成における緩急がどの部分で起こっているのかを網羅的に解析できる。リボソームプロファイリングとは、リボソームに結合したmRNAの配列を解析することで、リボソームが留まっているところ（翻訳がゆっくり進行しているmRNA配列）を明らかにする手法である。大腸菌におけるリボソームプロファイリングの結果によると、レアコドンの位置でリボソームが留まっているわけではなく、リボソームRNAの3'末端付近の配列と相補的なSD様配列のところでリボソームが留まっており、翻訳速度が低下していた³⁾。実際、リボソームRNAと

mRNAとの結合を強めることでフォールディングが改善したという報告もある⁴⁾。

mRNAとリボソーム間の相互作用だけでなく、合成途上の新生ポリペプチド鎖とリボソーム間の相互作用も翻訳速度を変化させる。大腸菌のSecMというタンパク質はリボソームと相互作用し、翻訳を停止させる配列（アレスト配列）を持つことが知られており、このようなアレスト配列が原核生物及び真核生物においていくつも発見されている⁵⁾。他にもmRNAの2次構造やtRNAのアンチコドンとの塩基対形成の様式（標準的なワトソン・クリック型の塩基対であるか、ゆらぎ塩基対であるか）がタンパク質の合成速度に影響を与えることが知られている。なお、ゆらぎ塩基対とは、アミノ酸をコードするコドンが61種類あるのに対してtRNAが約45種類しかない問題を解消するため、mRNAの3'塩基とアンチコドンの5'塩基の間に形成される非標準的な塩基対のことである。

真核生物の多くのタンパク質は複数のドメインを持ち、複雑な構造を持つタンパク質も多く存在する。このようなタンパク質をうまくフォールディングさせるために、さまざまな相互作用を利用することでタンパク質合成速度が最適となるように進化してきたものと考えられる。合成速度が最適というのは生理機能を発揮するうえでという意味であって、フォールディングを最適化しないことが生理的に意味のあるタンパク質も存在すると考えられる。

以上で紹介したように、タンパク質の合成速度を調整する要因は続々と明らかになってきているが、今のところ、統合的な理解には至っていない。現状では、タンパク質をうまくフォールディングさせるには、翻訳と同時にフォールディングされるタンパク質のフォールディング過程を理解し、どこに緩急が必要なかを明らかにし、緩急を調節する試みが必要だと考えられる。

- 1) Fedyunin, I. *et al.*: *FEBS Lett.*, **586**, 3336 (2012).
- 2) Yu, C.-H. *et al.*: *Mol. Cell*, **59**, 744 (2015).
- 3) Li, G.-W.: *Nature*, **484**, 538 (2012).
- 4) Vasquez, K. A.: *ACS Synth. Bio.*, **5**, 133 (2016).
- 5) Ito, K. and Chiba, S.: *Annu. Rev. Biochem.*, **82**, 171 (2013).