

2022年5月19日

新潟大學

リボソームの因子結合部位の動的挙動を解明

－新規抗生物質開発へのヒント－

新潟大学自然科学系（理学部）の伊東孝祐准教授、内海利男名誉教授/フェロー、今井大達（研究当時同大学大学院自然科学研究科博士後期課程在籍、現琉球大学特命助教）は、香港中文大学（The Chinese University of Hong Kong）の Kam-Bo Wong 教授らのグループと共同研究を実施し、リボソーム（細胞内でタンパク質を合成する巨大な分子集合体）上で様々な翻訳因子を受け入れる部位（因子結合部位）が驚くほど柔軟で複数種類の因子の受け入れを可能にしていること、そしてその性質は、リボソームがタンパク質合成を行うために必要不可欠であることを明らかにしました。本研究成果は、生体内でタンパク質が作られる動的で神秘的な仕組みの全容解明に貢献するばかりでなく、抗生物質の標的の探索研究に新たな知見を提供するものです。

【本研究成果のポイント】

- リボソームの翻訳因子結合部位の構成タンパク質の一つである uL11 の末端は柔軟性に富み運動性がある。
- uL11 は末端の柔軟性に富む領域を介して、因子結合部位の他のタンパク質である uL10 と一過的に相互作用し、形の異なる様々な翻訳因子を受け入れる態勢を整える。
- uL11 と uL10 間の相互作用はタンパク質の合成を促進するために必要不可欠である。

1. 研究の背景

タンパク質は生命活動を営む上で中心的な役割を果たす生体分子であり、その設計図は遺伝情報として DNA に記されています。タンパク質は、DNA から mRNA へと写しとられた遺伝情報をもとに、「リボソーム」と呼ばれる巨大な分子集合体がアミノ酸を連結することで合成されます。このアミノ酸連結の過程は生体内で最も複雑な反応系の一つであり、「翻訳因子」と呼ばれる様々なリボソーム制御因子が、リボソームの因子結合部位と順次結合することによって進行します。2000年初頭、リボソームの立体構造が高解像度で決定

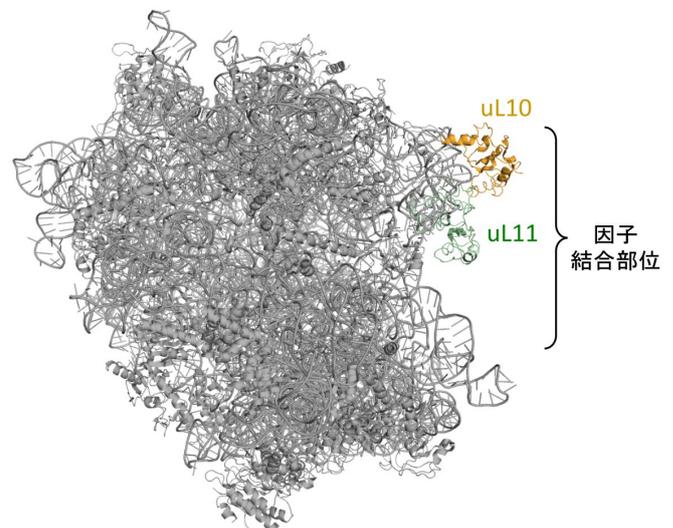


図1. リボソームの立体構造

され、そこからリボソームの機能発現に関する多くの知見が得られました。このことから、リボソームの構造決定に携わった3人の科学者に、2009年ノーベル賞が授与されました。しかしながら、因子結合部位は運動性に富むため、その部分の立体構造は部分的にしか観測されず、リボソームと翻訳因子との結合機構は重要な研究課題として残されたままでした(図1)。本研究グループは長年、このリボソームの因子結合部位について独自の研究を推進してきました。そしてこの度、因子結合部位のタンパク質であるuL10とuL11の間に、動的で巧みな連携機構があることを明らかにしました。

II. 研究の概要・成果

本研究グループは、因子結合部位の構成タンパク質の一つであるuL11の立体構造をNMR法^{注1}により決定しました。その結果、uL11の末端部位は特定の構造を取らず柔軟性に富んでいることが明らかになりました(図2A)。次に生化学的手法により、uL11はN末端の柔軟性に富む領域を介して、因子結合部位の他のタンパク質の一つであるuL10の一部(拡張部位と呼ばれる部分)と相互作用することを明らかにしました。一方、本研究グループは最近の研究で、uL10の拡張部位はuL10分子中央部を支点として蝶番(ちょうつがい)の様に動くことを明らかにしていました(図2B)。これらの事実から、uL11は末端部位を介してuL10の拡張部位を一時的にキャッチし、そのことにより、因子結合部位は形の異なる様々な翻訳因子と結合するための態勢を整えることができると推測しました(図2C)。本研究グループは分子動力的シミュレーション計算を行い、この仮説が適切であることを証明しました。次に、uL11の末端部位を削除したリボソームを作製し(uL11とuL10が結合できないリボソームを作製し)、タンパク質の合成活性を測定しました。その結果、タンパク質合成活性は著しく低下することが明らかになりました。すなわち、uL11とuL10の一過的な相互作用は、タンパク質合成を促進するための重要な動作であることが明らかになりました。

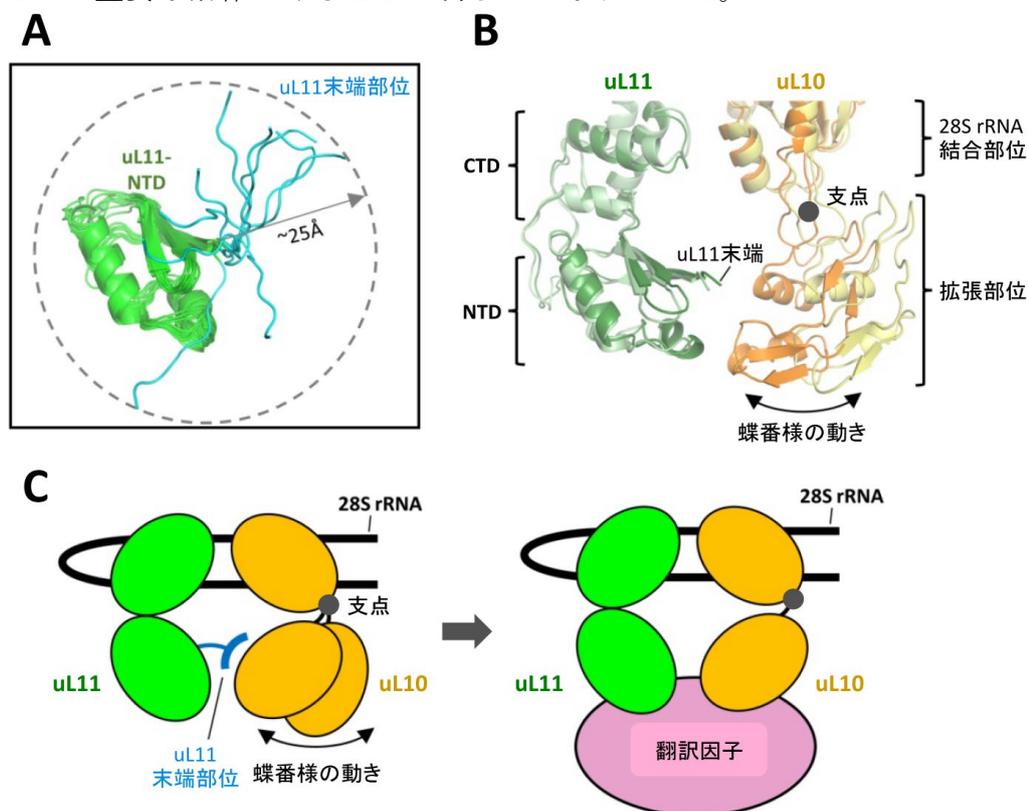


図2. 因子結合部位の動的挙動
(当該論文の図を一部改変して使用)

III. 今後の展開

リボソームの機能部位の形状は真核生物^{註2}と細菌間でよく保存されていますが、今回明らかにした因子結合部位の動的挙動は真核生物のリボソームの特徴と言えます。uL10の拡張部位を欠く細菌の因子結合部位では真核生物とは異なる仕組みがはたらいっていると考えられます。しかし、細菌リボソームの因子結合部位の研究は未だに不十分で、今後も研究を進展させる必要があります。細菌独自の因子結合部位のはたらきの仕組みを解明し、本研究で得られた真核生物の知見と比較精査することは、新たな抗生物質の標的候補を提供することになり、安全な抗生物質（ヒトのリボソームには作用せずに細菌のリボソームにのみ作用する抗生物質）の開発への展開が期待されます。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2022年5月11日、*Nucleic Acids Research* 誌（Impact Factor: 16.971）にオンライン掲載されました。

論文タイトル：The flexible N-terminal motif of uL11 unique to eukaryotic ribosomes interacts with P-complex and facilitates protein translation

著者：Lei Yang, Ka-Ming Lee, Conny Wing-Heng Yu, Hirotatsu Imai, Andrew Kwok-Ho Choi, David K. Banfield, Kosuke Ito, Toshio Uchiumi, Kam-Bo Wong

doi: 10.1093/nar/gkac292.

【用語解説】

- 注 1) NMR 法: サンプルを磁場の中に入れ、電磁波を照射して核スピンの共鳴現象を観測する方法。NMR 法により、物質の物性や分子構造、さらには分子間相互作用の情報も得られる。NMR は Nuclear Magnetic Resonance の略。
- 注 2) 真核生物: 動物（ヒトも含む）や植物など、身体を構成する細胞の中に核と呼ばれる細胞小器官を有する生物のこと。これに対して、細菌等、核を有しない生物を原核生物と呼ぶ。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学自然科学系（理学部）生物学プログラム
准教授 伊東孝祐（いとう こうすけ）

E-mail: k-ito@bio.sc.niigata-u.ac.jp

名誉教授/フェロー 内海利男（うちうみ としお）

E-mail: uchiumi@bio.sc.niigata-u.ac.jp