

mRNAレベルでのミトコンドリアタンパク質の輸送

崎山 則征

配列解析チーム

産総研特別研究員

ミトコンドリアタンパク質はエネルギーの代謝、タンパク質の輸送・分解などの機能を持つほか、アポトーシスにも関与しており、生体内で重要な役割を担っています。ミトコンドリアタンパク質の約99%は核ゲノムにコードされ、細胞質にあるリボソーム上でmRNAから翻訳された後、ミトコンドリアへと輸送されます。その際、アミノ酸配列のN末端付近に存在する両親媒性ヘリックスがミトコンドリアへの局在のための役割を果たすこと (MTS) が知られています。また、配列解析の結果、そのようなシグナルはミトコンドリアタンパク質の約40%が持っていると考えられています。

一方で、一部のミトコンドリアタンパク質について、mRNAがミトコンドリアへ輸送 (mitochondria localizing mRNA: MLR) された後、ミトコンドリア外膜周辺のリボソーム上で翻訳されるという経路が30年以上前に報告されていましたが、近年、大規模実験の結果、100種類以上のMLRが同定されました。さらに、いくつかのMLRではmRNAの3'側の非翻訳領域 (3'-UTR) がMLRの局在化に重要な役割を示す事が報告され、3'-UTRの一次構造・二次構造モチーフがシグナルモチーフとして提案されています。しかし、これらのモチーフだけでは、大半のMLRが持つシグナルを説明することが出来ません。実際に、我々は高いMLR値を持つMLRに対して、一次配列モチーフ検索を行いました。提案されている一次配列モチーフでは10%も力

バー出来ないことが明らかになりました。さらに、二次構造モチーフについても、MLRであるATP1やATP3遺伝子は3'-UTRに二次構造モチーフを持っていません。これは複数種類のシグナルがMLRには存在している事、未発見のシグナルがある事を示唆しており、mRNAのミトコンドリア局在を解明するためには、新規シグナルの探索が重要であると考え、現在解析を行っています。

また、MLR値と産物タンパク質の特徴を調べた先行研究は、MLRは原核生物が起源となっているタンパク質と相関し、タンパク質の疎水性及びアミノ酸配列N末端に予測されるMTSの存在とは相関しないと報告しています。しかし、mRNAがミトコンドリア周辺に局在するためには3'-UTRだけでなく、MTSも重要であるという報告もあります。MLRとMTSの存在についての相関は矛盾する結果が得られていますが、MTSは予測に基づいているという問題点が残っています。幸運な事に、最近大規模実験でMTSを持つ/持たないミトコンドリアタンパク質が併せて300種類以上同定されました。そこで我々は、実験的に決定されたMTSを用いて、MLRとの相関を解析した結果、MLRは原核生物起源だけでなく、MTSの存在とも相関を持つ事が明らかになりました (図)。原核生物由来のタンパク質の一部を効率よくミトコンドリアに輸送するために、MTSとMLRを利用している可能性が考えられます。

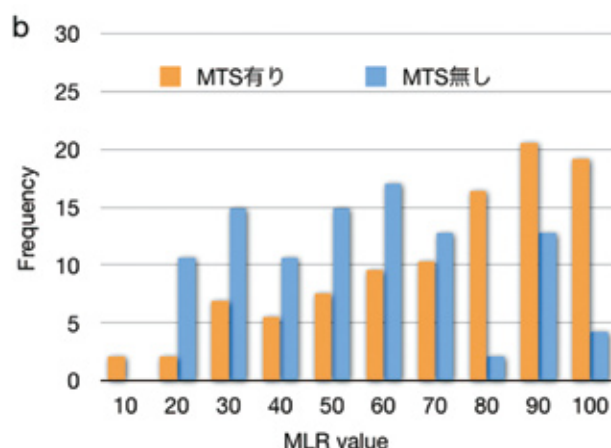
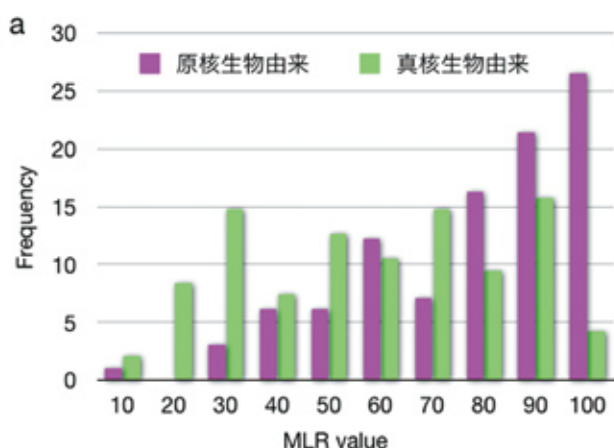


図 a) タンパク質起源とMLRの関係 b) MTSの有無とMLRの関係 MLR値が70以上のmRNAをMLRとしています。