

## 審査の結果の要旨

氏名 佐藤 文

Elongation Factor Tu (EF-Tu)は、アミノアシル tRNA と結合してアミノアシル tRNA をリボソームへと運ぶ役割をしているタンパク質であり、アミノアシル tRNA と EF-Tu の結合は、タンパク質合成におけるコドン-アンチコドンのデコーディングに非常に重要である。EF-Tu は、通常、tRNA のアクセプターステムと T アームを認識部位とし、一種類で全てのアミノアシル tRNA に対応することが知られている。

tRNA はクローバーリーフ型の二次構造をとっており、その構造は全生物を通じて非常に保存性が高いことが知られている。ところが、動物ミトコンドリアにおいては異常に短縮された構造を持つ tRNA が存在することが知られており、それらは一般的な EF-Tu によって認識されるのは難しいと考えられる。なかでも線形動物ミトコンドリアでは、tRNA の中で最も異常な例である、T アームの欠けた tRNA と D アームの欠けた tRNA、の両方が存在している。線形動物ミトコンドリアの翻訳系では、EF-Tu も通常と比べ C 末端に延長部分を持つなど変化していることが知られており、これらの tRNA の異常構造と関係があると思われる。動物ミトコンドリアにおいて、これらの異常 tRNA がどうして・どのように機能しうるのかを知るためには、上記の EF-Tu との関わり、及び、翻訳装置であるリボソーム及び他の翻訳因子との関わりを調べることが不可欠である。

本論文では、このような異常に短縮した tRNA に結合する EF-Tu について解析しており、線形動物ミトコンドリア翻訳系においてセリン特異性という新しい活性を持つ EF-Tu を発見し、さらにその特殊なアミノアシル tRNA 認識機構の解明を目指している。

第 1 章では通常の EF-Tu のアミノアシル tRNA 認識機構、動物ミトコンドリア翻訳系についての概論と本論文の研究目的を述べている。

第 2 章では同一の配列の tRNA に種々のアミノ酸をチャージさせ、それぞれと *C.elegans* mt EF-Tu2 との結合活性を測定し比較することにより、*C.elegans* mt EF-Tu2 がセリン特異性であることを証明している。通常の EF-Tu は一種類ですべてのアミノアシル tRNA に対応し、アミノ酸側鎖の種類は識別しないことが知られており、このようなアミノシル tRNA のアミノ酸部分を特異的に認識する EF-Tu は本論文によって初めて見つかったものである。

第 3 章ではアミノアシル tRNA のアミノ酸部分との結合に関わる残基を組み換えた EF-Tu 変異体を作製してそのアミノ酸特異性を測定することによって *C. elegans* mt EF-Tu2 のセリン特異性に寄与するアミノ酸残基について解析を行い、セリル tRNA 認識機構を明らかにしようとしている。セリン特異性を持つようになった *T. thermophilus* EF-Tu 変異体、セリン特異性を持たなくなった *C. elegans* mt EF-Tu2 変異体を得ることができて

おり、その結果からかさ高いアミノ酸残基で結合ポケットが狭くなり、フェニルアラニンなどのセリンより大きなアミノ酸側鎖を排除していることを考察している。また、セリンとアラニンの識別に関与する残基も特定している。

第4章では3種類の異なった形の tRNA が存在するショウジョウバエミトコンドリア翻訳系で見つかった2種類の EF-Tu について、アミノアシル tRNA に対する結合活性を解析している。特に *C. elegans* mt EF-Tu2 とホモロジーの高い *D. melanogaster* mt EF-Tu2 に着目しており、この EF-Tu はセリン特異性は持たないものの、かさ高いアミノ酸を排除するようなアミノ酸特異性を持つことを見出している。

第5章は本論文の総括であり、動物ミトコンドリア翻訳系における tRNA と EF-Tu の共進化についても考察を行っている。

以上、本論文はセリン特異性というまったく新たな活性を持つ EF-Tu を発見し、異常構造をもつ tRNA に対する EF-Tu の認識機構に関して新しい知見を提供している。これらの成果は化学生命工学、特にミトコンドリアの翻訳系における分子生物学の進展に大きく寄与するものである。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。