

## トピックス

## 細菌における abnormal たんぱくの分解

藤村 節夫\*

松本歯科大学口腔細菌学講座

〔受付：1979年1月22日〕

私事で恐縮であるが6・7年前、前々任校で教室の抄読会の当番にあっていた私は何をやったらいいか決めねばならず、図書館で2・3日前に到着したPNASの頁をめくっていた。当時私の居た教室では、若い者の間でPNASとかJ. M. B. や J. Virol といった「高級」な雑誌を競争して読んで、新知識をとくとくと披露する風習があった。さてそのPNASにGoldberg という人のたんぱく質の細胞内での分解についての論文が載っていた。これはおもしろそうだ、これならまだ誰も読んでいないだろうと思って、その雑誌を借りてしまい他の人に読ませないようにして抄読会の準備をしたことがあった。この論文は果して実におもしろかった。そして孫引きで関連の文献も調べて意気揚々と抄読会に臨んだことがあった。それ以後もこれに関した論文にはつとめて目を通すようにしている。この論文がきっかけになったかどうかは解らないが、その後細胞内でのたんぱく質の分解についての報告は大変な勢いで増えている。そしてそれらの論文に、この一編が必ずといってよい程引用されている。この欄を借りてGoldbergの論文の内容と最近の知見について簡単に紹介してみようとおもう。

増殖の停止したバクテリアでは細胞の全たんぱく量の5～12%が毎時分解されていることが

分っている。Goldberg<sup>1)</sup>は、大腸菌を用いて abnormal たんぱくを合成させてその分解される速度を正常たんぱくのそれと比較した。abnormal たんぱくとして彼は次の三つのものを用いている。

## (a) 合成未完ペプチド

ピューロマイシンという抗生剤は、たんぱく合成において peptidylpuromycin を形成させ未完成なペプチドを作らせるが、これの細胞内での分解速度はピューロマイシンなしで合成された正常たんぱくのそれに比べて約4倍もはやい。また高濃度のピューロマイシン存在下で合成されたものほど分解速度ははやくなる。

(b) まちがったアミノ酸を挿入されたペプチド ram という大腸菌の突然変異体はリボゾムに欠陥があり、しばしば、たんぱく合成において a というアミノ酸を入れるべきところへ b というアミノ酸を入れるまちがえをおかす、ram 突然変異体の増殖もきわめて悪い。ram 変異体のたんぱくの分解速度もやはり正常の野性型のものに比べてやはり4倍ほど速くなっている。ramの自然に野性型に復帰した株のたんぱくの分解速度は野性型のものに等しくなる。

## (c) アミノ酸アナログを用いたもの

大腸菌は合成培地（化学式の解った化合物だけで作った培地のこと）で増殖させることがで

Degradation of abnormal proteins in bacteria, Setsuo FUJIMURA  
(Department of Oral Microbiology, Matsumoto Dental College)

\*昭和49年10月1日～昭和53年3月31日 岩手医科大学歯学部口腔生化学講座在職

きるが、アルギニンとトリプトファン要求性の株をアルギニンの代わりにカナバニン、トリプトファンの代わりにアザトリプトファンといったアミノ酸アナログを入れて培養（アナログ使用の培地でも、増殖はするという）し、そのたんばくの分解速度を調べると正常のものに比べてグンと速度が速くなる。(a), (b), (c)いずれの abnormal たんばくの分解においてもそのプロセスにはエネルギー (ATP) の供給を必要とする。このことはエネルギー代謝の阻害剤（青酸カリや DNP）を加えた系では分解の速度がひどく落ちることよりわかる。これは大事なことで、分解の機構がそれほど単純ではないことを示唆し、現在でもその理由はわかっていないらしい。

このように abnormal たんばく——その多くは機能を果さないか活性が弱いと思われる——は、積極的に分解されて処理されてしまうように見える。この現象はたしかに生物にとって意味のあることであろう。一見、非常に合目的におもえる次第である。もっとも、我々の立脚するメンデル遺伝学の教えるところの一つの教条に「生物には合目的性など全くない」というがあるのであるが……。問題なのはどのような機構によって分解され、かつその機構はどのようにして abnormal と normal を識別し、そして abnormal を優先的に分解するかである。Goldberg は、引きつづいてこの問題についての論文<sup>2)</sup>を提出している。分解——これは大腸菌を培養するとき放射性的のアミノ酸（ロイシ

ン）を培地に加えておき菌体成分のうち酸に可溶性の低分子のものの放射能の量をもってたんばくが分解物としている（もちろんフリーの放射性ロイシンは予め洗い流す）——は、もっとも単純に考えてたんばく分解酵素による分解である。彼は四種類のたんばく分解酵素が確実に abnormal たんばくをより速く分解することを示した（表1）。先程の ram 突然変異株のたんばくについても同様のことが云える。abnormal たんばくがより速くたんばく分解酵素によって分解される理由は、その立体構造が、よりたんばく分解酵素に対して都合よくできているとしかいいようはないであろう。しかし abnormal たんばくや normal たんばくの分解は全部たんばく分解酵素によっておこるのだという証拠はどこにもない。何か他の機構があるかも知れぬ。事実エネルギーの必要性は酵素的分解にはないのであって、その正体は不明といってもよい。abnormal たんばくの分解については Goldberg 以後、細菌や mammalian 細胞によっても調べられている<sup>3,4)</sup>。

ところで昨年、大腸菌での abnormal たんばくの分解は、バクテリオファージの感染によって阻害されるという報告<sup>10)</sup>がでている。その概略は、abnormal たんばくの分解はファージ感染によって（完全にではないが）確実に阻害されるが、normal たんばくの分解は阻害されないというものである。このことから abnormal たんばくの分解と、normal たんばくの分解の機構は共通のものではなく独立したものである

表1 Effects of different proteases on proteins containing amino acid analogs or puromycin

| Exp. | Proteins synthesized in presence of | Extracts incubated with          |              |            |         |
|------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------|------------|---------|
|      |                                     | Trypsin                          | Chymotrypsin | Subtilisin | Pronase |
|      |                                     | (%Protein degradation per 45min) |              |            |         |
| 1    | Arginine(20 $\mu$ g/ml)             | 72                               | 43           | 56         | 62      |
|      | Canavanine(20 $\mu$ g/ml)           | 92                               | 58           | 73         | 89      |
| 2    | Tryptophan(60 $\mu$ g/ml)           | 49                               | 51           | 62         | 58      |
|      | 7-Azatryptophan(60 $\mu$ g/ml)      | 65                               | 58           | 76         | 73      |
| 3    | Required amino acids                | 49                               | 51           | 62         | 58      |
|      | +Puromycin(300 $\mu$ g/ml)          | 61                               | 62           | 80         | 68      |

Goldberg, A.L.<sup>2)</sup>より

ことが想像される。さらに、フェージによる阻害は菌の積極的たんぱく合成を必要とするということである。ここに至って、分解そのものが、更にわからなくなったような気がするのである。たんぱくの turn over という現象があるかぎり、その生体内での分解のされ方は解かねばならないし、生物の老化とは、正常のアミノ酸配列と異なったたんぱくが合成されるようになるのと平行するという説もあわせてもぜひ調べられてよい。

最後に関連の総説<sup>11), 12)</sup>と成書<sup>13)</sup>を文献にあげておく。

### 文 献

- 1) Goldberg, A.L. : Degradation of abnormal proteins in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 69 : 422-426, 1972.
- 2) Goldberg, A.L. : Correlation between rates of degradation of bacterial proteins in vivo and their sensitivity to proteases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 69 : 2640-2644, 1972.
- 3) Capecchi, M.R., Capecchi, N.E., Hughes, S.H. and Wahl, G.M. : Selective degradation of abnormal proteins in mammalian tissue culture cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74 : 4732-4736, 1974.
- 4) Prouty, W.F., Karnovsky, M.J. and Goldberg, A.L. : Degradation of abnormal proteins in *Escherichia coli*. Formation of protein inclusions in cells exposed to amino acid analogs. *J. biol. Chem.* 250 : 1112-1122, 1975.
- 5) Fulks, R.M., Li, J. B. and Goldberg, A. L. : Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *J. biol. Chem.* 250 : 290-298, 1975.
- 6) Dice, J. F. and Goldberg, A. L. : Relationship between in vivo degradative rates and isoelectric points of proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 72 : 3893-3897, 1975.
- 7) Knowles, S.E., Gunn, M.R., Hanson, R. W. and Ballard, F.J. : Increased degradation rates of proteins synthesized in hepatoma cells in the presence of amino acid analogs. *Biochem. J.* 146 : 595-600, 1975.
- 8) Hewitt, J. and Kogut, M. : An investigation of mistranslation in vivo induced by streptomycin by an examination of the susceptibility of abnormal proteins of degradation. *Eur. J. Biochem.* 74 : 285-292, 1977.
- 9) Etlinger, J. D. and Goldberg, A. L. : A soluble ATP-dependent proteolytic system responsible for the degradation of abnormal proteins in reticulocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 : 54-58, 1977
- 10) Simon, L.D., Tomczak, K. and St. John, A.C. : Bacteriophages inhibit degradation of abnormal proteins in *E. coli*. *Nature* 275 : 424-428, 1978.
- 11) Goldberg, A. L. and Dice, J. F. : Intracellular protein degradation in mammalian and bacterial cells. *Ann. Rev. Biochem.* 44 : 835-869, 1974.
- 12) Goldberg, A. L. and St. John, A. C. : Intracellular protein degradation in mammalian and bacterial cells : Part 2. *Ann. Rev. Biochem.* 45 : 747-803, 1975
- 13) Schimke, R. T. and Katunuma, N. Ed. : Intracellular protein turnover. Academic Press New York, San Francisco, London. 1975.