

細胞の動的高次構造体  
2021 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

松尾 芳隆

東京大学 医科学研究所  
准教授

リボソームの交通渋滞を解消するしくみと生理的意義の解明

## 研究成果の概要

近年、衝突リボソームの蓄積が翻訳ストレスとして感知され、アポトーシスや自己免疫応答などの様々な細胞応答を誘導・促進することがわかってきた。また、衝突リボソームによって形成される交通渋滞を解消する品質管理機構の破綻によって、不良タンパク質の産生だけでなく、過剰なストレス応答が誘導されることも報告されている。一方で、リボソームの交通渋滞を解消する分子機構には多くの謎が残されている。本研究では、リボソームの交通渋滞が解消される様子を1分子レベルで可視化することを目的に解析を進めている。

本年度は、試験管内再構成系を用いて衝突リボソームに K63 型のユビキチン鎖が形成され、それを RQT 複合体の構成タンパク質である Cue3 と Rqt4 が識別することを明らかにした。さらに、1分子レベルの動態を可視化できる高速 AFM を用いて、RQT 複合体の動き、特に運動性の高い天然変性領域の可視化に成功した。

これまでの生化学的解析によって、リボソームの交通渋滞のなかでも先頭で停滞したリボソームだけが RQT 複合体によって除去されることが明らかになっている。本年度は、Cryo 電子顕微鏡を用いて、RQT 複合体と衝突リボソームの構造を可視化することに成功した。既存のモデルと一致するように、RQT 複合体は先頭で停滞したリボソームに結合している様子が明らかになった。さらに、RQT 複合体は mRNA の入り口に結合し、ATP のエネルギーを利用して停滞リボソームの 3' 末端側から露出した mRNA を引っ張ることで停滞リボソームのサブユニット解離を誘導することが示唆された。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Structural basis for clearing of ribosome collisions by the RQT complex.”, *Nat Commun.* 14(1): 921, 2023
- 2) “Decoding of the ubiquitin code for clearance of colliding ribosomes by the RQT complex.”, *Nat Commun.* 14(1): 79, 2023
- 3) “Two modes of Cue2-mediated mRNA cleavage with distinct substrate recognition initiate no-go decay”, *Nucleic Acids Res.* 51(1): 253-270, 2023
- 4) “A distinct human disome collision interface harbors K63-linked polyubiquitination of uS10 to trigger hRQT-mediated subunit dissociation.”, *Nat Commun.* 13(1): 6411, 2022
- 5) “Sensing of individual stalled 80S ribosomes by Fap1 for non-functional rRNA turnover.”, *Mol Cell.* 82(18): 3424-3437, 2022