

2019 年秋に、大阪医科大学、法政大学との共同研究の総説を *Frontiers in Genetics* に発表しました (Front. Genet. (2019) 10, Article 1153, H. Yoshida, A. Wada, T. Shimada, Y. Maki and A. Ishihama)

REVIEW  
published: 04 December 2019  
doi: 10.3389/fgene.2019.01153



# Coordinated Regulation of Rsd and RMF for Simultaneous Hibernation of Transcription Apparatus and Translation Machinery in Stationary-Phase *Escherichia coli*

Hideji Yoshida<sup>1\*</sup>, Akira Wada<sup>2</sup>, Tomohiro Shimada<sup>3,4</sup>, Yasushi Maki<sup>1</sup> and Akira Ishihama<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physics, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan, <sup>2</sup>Yoshida Biological Laboratory, Kyoto, Japan,

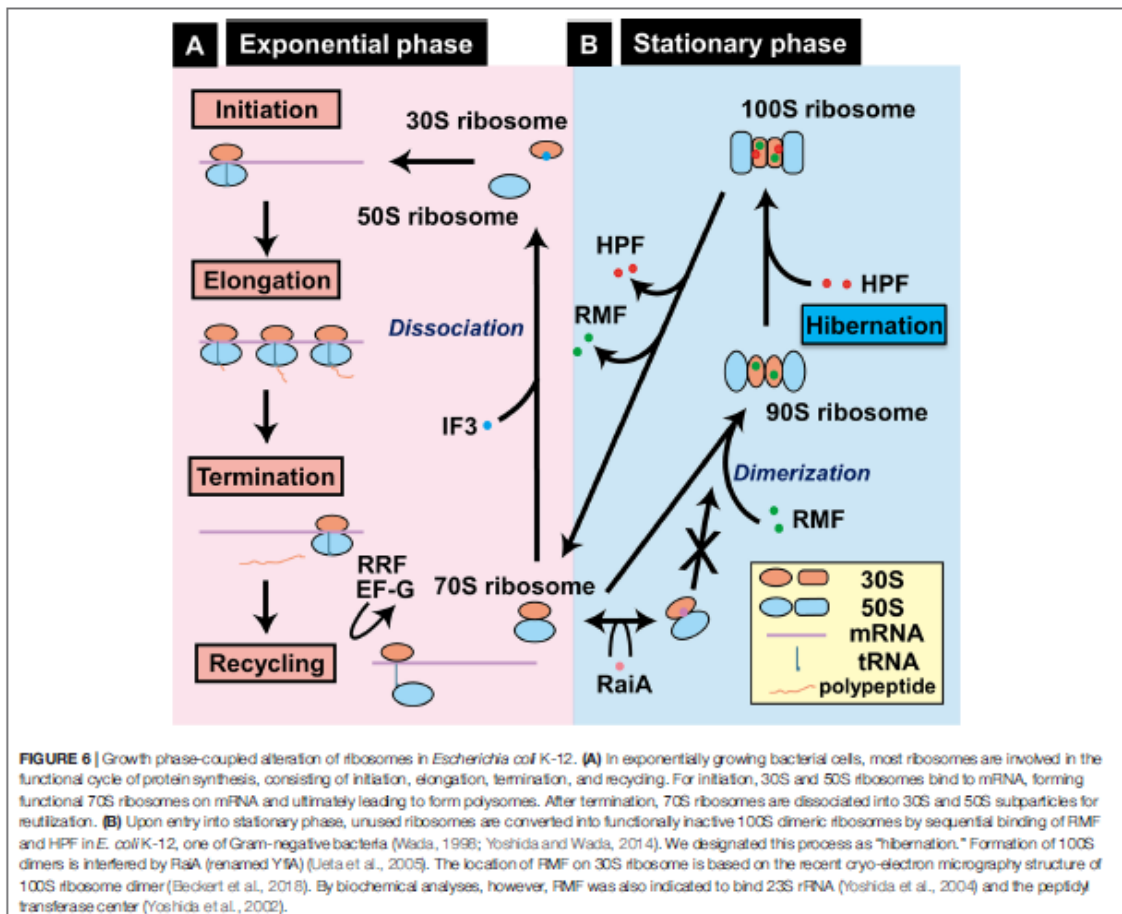
<sup>3</sup>School of Agriculture, Meiji University, Kawasaki, Japan, <sup>4</sup>Research Center for Micro-Nano Technology, Hosei University, Koganei, Japan

Transcription and translation in growing phase of *Escherichia coli*, the best-studied model prokaryote, are coupled and regulated in coordinate fashion. Accordingly, the growth rate-dependent control of the synthesis of RNA polymerase (RNAP) core enzyme (the core component of transcription apparatus) and ribosomes (the core component of translation machinery) is tightly coordinated to keep the relative level of transcription apparatus and translation machinery constant for effective and efficient utilization of resources and energy. Upon entry into the stationary phase, transcription apparatus is modulated by replacing RNAP core-associated sigma (promoter recognition subunit) from growth-related RpoD to stationary-phase-specific RpoS. The anti-sigma factor Rsd participates for the efficient replacement of sigma, and the unused RpoD is stored silent as Rsd-RpoD complex. On the other hand, functional 70S ribosome is transformed into inactive 100S dimer by two regulators, ribosome modulation factor (RMF) and hibernation promoting factor (HPF). In this review article, we overview how we found these factors and what we know about the molecular mechanisms for silencing transcription apparatus and translation machinery by these factors. In addition, we provide our recent findings of promoter-specific transcription factor (PS-TF) screening of the transcription factors involved in regulation of the *rsd* and *rmf* genes. Results altogether indicate the coordinated regulation of Rsd and RMF for simultaneous hibernation of transcription apparatus and translation machinery.

**Keywords:** RNA polymerase sigma factor, anti-sigma factor (Rsd), ribosome, ribosome modulation factor, hibernation, stationary phase, *Escherichia coli* K-12



2. 定常期 になると、大腸菌のリボソーム構造に大きな変化が起こります。図6のように、蛋白ファクター RMF (Ribosome Modulation Factor) が出現し、リボソームに結合すると70Sが二量体化し、90Sになることを我々は発見しました。さらにもう一つの蛋白ファクター HPF (Hibernation Promoting Factor) が結合すると90Sから100Sになり、安定化することを見出しました。この100Sは蛋白合成活性を休止しています。しかし栄養が供給され、環境が改善されると100Sは解離して70Sに戻り、再び蛋白合成を再開します。このように環境の変化に対応して活性70Sと休止100Sが相互変換して蛋白合成活性を制御する機構が存在することが明らかになりました。この100S形成機構は大腸菌が所属するプロテオバクテリアγグループのバクテリアに共通して存在します。



以上の大腸菌の総説の内容に付加するならば、その後の我々の研究で、RMF を持

たないバクテリアである黄色ブドウ球菌では大腸菌の HPF の 2 倍の大きさの HPF(long HPF) 単独で 100S リボソームが形成されることを発見しました (Genes to Cells (2010) 15, 43-58, M.Ueta et al.). 更に  $\gamma$  グループ以外の乳酸菌や好熱菌などを含む多くのバクテリアは、黄色ブドウ球菌と同様に long HPF 単独で 100S リボソームを作ることがわかりました (Genes to Cells (2013) 18, 554-574, M.Ueta et al.). 最近、我々の知見をもとに、海外の複数の研究者が cryo 電子顕微鏡を用いて、long HPF が結合した 100S の構造解析を報告しました。2 分子の 70S に結合した long HPF の C-末端同士が二量体化することで 100S を形成していることがわかりました。この構造は 70S-70S の境界面の構造が大腸菌の場合 (Structure (2010) 18, 719-724, Kato et al.) と異なっていました。

我々の研究は、バクテリアが 100S 形成能を獲得していく進化過程を逆にたどったこととなります。その観点で 2 種類の 100S が成立する道筋を想像してみます。現存のバクテリアは、 $\beta$  グループを除くとほとんど例外なく 100S を形成します。ということは、バクテリアは、バクテリアが起源した初期の段階にすでに 100S 形成能を獲得したとみていいでしょう。その 100S は大腸菌型ではなく、long HPF 型によって形成される 100S だった。そしてバクテリアのその後の進化のある段階にプロテオバクテリア  $\alpha$  グループと、 $\beta$   $\gamma$  の共通の先祖型とに分岐したと考えられます。この  $\beta$   $\gamma$  の先祖型は HPF 遺伝子が約半分に短くなる変異を起こしていた。この変異によってこの先祖型は 100S 形成能を失ったと考えられます。この変異は、現在生存している  $\beta$  グループが半分になった HPF 遺伝子を持ち、100S を形成できない形で引き継がれています。ところがその後、この先祖型から  $\gamma$  グループがさらに分岐してきた。 $\gamma$  グループは相変わらず小さい HPF を持っていたが、加えて全く新しく RMF 遺伝子を獲得した。こうして従来の 100S とは形成機構が異なった RMF と小さい HPF による 100S が形成されるようになった。

それにしても、なぜリボソームは、蛋白合成能を休止するためにわざわざ二量体化しなければならないのでしょうか。さらに加えて、 $\gamma$  グループが形成機構の異なる形をとりながら、わざわざ 100S を復活したというのは何を意味するのでしょうか。分子量 500 万を超える巨大構造体がなぜ必要なのでしょうか。

蛋白ファクターがリボソームに結合するだけで、つまり70Sのままで蛋白合成活性を休止してもよさそうに思えるのですが。。。100Sリボソームはまだまだ謎に包まれています。

和田 明

株式会社吉田生物研究所

バイオ情報研究部門・部門長

[607-8081](tel:075-8081) 京都市山科区竹鼻外田町1-1-1

TEL/FAX : [075-581-0894](tel:075-581-0894)

E-mail : [awada@yoshidabio.co.jp](mailto:awada@yoshidabio.co.jp)