

- (2005) *Nature*, 433, 537–541.
- 2) Sugahara, J., Kikuta, K., Fujishima, K., Yachie, N., Tomita, M., & Kanai, A. (2008) *Mol. Biol. Evol.*, 25, 2709–2716.
  - 3) Marck, C. & Grosjean, H. (2002) *RNA*, 8, 1189–1232.
  - 4) Itoh, T., Suzuki, K., Sanchez, P.C., & Nakase, T. (1999) *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 49 Pt 3, 1157–1163.
  - 5) Sugahara, J., Yachie, N., Sekine, Y., Soma, A., Matsui, M., Tomita, M., & Kanai, A. (2006) *In Silico Biol.*, 6, 411–418.
  - 6) Sugahara, J., Fujishima, K., Morita, K., Tomita, M., & Kanai, A. (2009) *J. Mol. Evol.*, 69, 497–504.
  - 7) Fujishima, K., Sugahara, J., Kikuta, K., Hirano, R., Sato, A., Tomita, M., & Kanai, A. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 106, 2683–2687.
  - 8) Lykke-Andersen, J., Aagaard, C., Semionov, M., & Garrett, R.A. (1997) *Trends Biochem. Sci.*, 22, 326–331.
  - 9) Kanai, A., Sato, A., Fukuda, Y., Okada, K., Matsuda, T., Sakamoto, T., Muto, Y., Yokoyama, S., Kawai, G., & Tomita, M. (2009) *RNA*, 15, 420–431.
  - 10) Randau, L. & Soll, D. (2008) *EMBO Rep.*, 9, 623–628.
  - 11) Di Giulio, M. (1992) *J. Theor. Biol.*, 159, 199–214.
  - 12) Maizels, N. & Weiner, A.M. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 91, 6729–6734.
  - 13) Schimmel, P., Gige, R., Moras, D., & Yokoyama, S. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 90, 8763–8768.
  - 14) Fujishima, K., Sugahara, J., Tomita, M., & Kanai, A. (2008) *PLoS ONE*, 3, e1622.
  - 15) Heinemann, I.U., Soll, D., & Randau, L. (2009) *FEBS Lett.*, 584, 303–309.
  - 16) Fujishima, K., Sugahara, J., Tomita, M., & Kanai, A. (2010) *Mol. Biol. Evol.*, in press.

藤島 皓介, 菅原 潤一, 金井 昭夫  
(慶應義塾大学先端生命科学研究所)

Tri-split tRNA: a transfer RNA encoded on three separate genes found in hyperthermoacidophilic archaeon *Calditerrivibrio* *maquilingensis*

Kosuke Fujishima, Junichi Sugahara, and Akio Kanai (Institute for Advanced Biosciences, Keio University, Nippon-koku 403-1, Daihouji, Tsuruoka City, Yamagata 997-0017, Japan)

## ヤヌスの二つの顔：大腸菌シャペロニン GroEL の頂上ドメインに関する最近の研究

### はじめに

GroE は細胞内で変性したタンパク質の再生を促す、大腸菌のストレス応答に重要な働きをしているシャペロニンタンパク質である。GroE は2種類のサブユニット、

GroEL と GroES からなり、GroEL は疎水性相互作用を介して変性タンパク質を認識・結合し、GroES と併せて変性タンパク質を隔離する空間（セントラルキャビティー）を形成する。GroEL サブユニットの頂上ドメインは変性タンパク質の認識と結合が主な役割であるが、このドメインはセントラルキャビティーのふたである GroES と結合する役割も持つ。頂上ドメインにおいて変性タンパク質認識部位と GroES 結合部位は広くオーバーラップしてはいるが、興味深いことに、GroEL は ATP の結合をシグナルにして、この2種の結合能力を明確に切り替え、使い分けている。ローマ神話の出入り口・扉を司る、前後二つの顔を持つ神ヤヌスのように、ある状態では GroES を、別の状態では変性したタンパク質を認識する能力をダイナミックに使い分ける GroEL タンパク質とその頂上ドメインに関する最近の興味深い知見をまとめた。

### 1. GroEL のサブユニット構造と頂上ドメインの役割

シャペロニン GroE を構成する GroEL タンパク質（サブユニット分子量約 57 kDa）は、7分子のサブユニットがリング状に会合し、このリングが2個“背”をあわせた形で会合した十四量体として存在する（図1）。それぞれのリングの入り口には変性タンパク質と補助的な役割を担うシャペロニンの GroES（分子量 10 kDa のサブユニット7分子が作るリング構造）を認識し、結合する部位が存在する。変性タンパク質が GroEL のリングに結合する際は、変性に伴い分子の表面に露出した疎水性部位が GroEL により認識される。一方、GroES の結合は、リングを構成する七つの GroEL サブユニットにそれぞれヌクレオチド ATP が結合しなければ成立しない。対称な十四量体である GroEL<sub>14</sub> に GroES<sub>7</sub> が結合すると非対称な二十一量体が形成されるが、この複合体において GroES<sub>7</sub> が結合した側の GroEL 七量体を *cis* リング（図1, *cis*-GroEL<sub>7</sub>）、GroES が結合していない反対側の GroEL 七量体を *trans* リング（図1, *trans*-GroEL<sub>7</sub>）と呼び区別する。GroES が結合する GroEL *cis* リングにあらかじめ変性タンパク質が結合していた場合、このタンパク質分子は GroEL と GroES が形成する空間（セントラルキャビティー、図1斜線部）に一時的に格納され、溶媒から隔離される。この状態を GroE の「*cis* 複合体」と呼び、形成後およそ8秒間（GroEL に結合した ATP が加水分解されるために要する時間）維持される。その後、*trans* 側のリングに新たな変性タンパク質分子、ATP、GroES が結合して最初に格納された変性タンパク質は溶媒に再び放出される。同時に GroEL リングの *cis*,

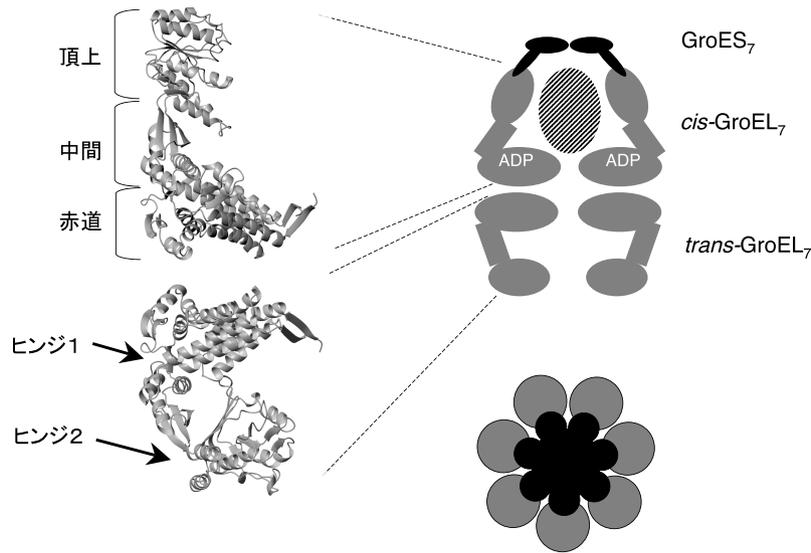


図1 GroELの構造

右には GroEL と GroES が会合し形成する二十一量体を横から眺めた断面模式図 (右上) と上から眺めた模式図 (右下) を示し、図左には結晶構造解析により解明された GroEL サブユニットの二つの主要な構造のリボンモデルを示した<sup>2)</sup>。リボンモデル (左上) は GroEL がヌクレオチド ADP と結合した際に形成するオープン構造、リボンモデル (左下) はヌクレオチド非結合時のクローズド構造 (二十一量体の相対配置を反映し、倒置して表示) である。GroEL の 3 個のドメイン、およびドメインをつなぐ 2 箇所のヒンジをそれぞれ記した。図中斜線で記した部位は変性タンパク質を隔離するセントラルキャビティーを表す。

*trans* 関係が入れ替わり、サイクルが繰り返される<sup>1)</sup>。

GroEL のサブユニット構造は 3 個のドメインからなり、それぞれのドメインは上記の反応サイクルにおいて明確な役割を持つ (図 1, 左)。GroEL の赤道ドメインはリングが会合する部位であり、また、GroEL の ATP 加水分解活性部位もこのドメインに存在する。GroEL の頂上ドメインは前述の変性タンパク質認識部位を形成する。頂上ドメインと赤道ドメインを結び、両者間の情報伝達を担うのが GroEL の中間ドメインである。GroEL サブユニットは変性タンパク質を閉じ込める際に非常にダイナミックに自身の構造を変化させているが、この構造変化は 3 個のドメインを結ぶ 2 箇所のヒンジ部位 (図 1, 左下) を中心にドメイン単位で起きていることが結晶構造解析<sup>2)</sup> と低温電子顕微鏡解析<sup>3)</sup> により解明されている。

GroEL の 3 個のドメインの中で、頂上ドメインは特に複雑な機能を果たす。まず、頂上ドメインは溶液中に存在する変性タンパク質分子の疎水領域を認識して結合する。頂上ドメインは ATP が GroEL に結合していなければ変性タンパク質分子に対する親和性が高いが、一旦 GroEL に

ATP が結合すると変性タンパク質に対する親和性は低下し、GroES との親和性が高くなりセントラルキャビティーの形成が可能になる<sup>4)</sup>。不思議なことに、GroEL サブユニットの変異体を解析した研究によれば頂上ドメインにおける変性タンパク質の認識サイトと GroES の認識サイトはかなり重複している<sup>5)</sup>。従って、GroEL にはこの 2 種類の認識機構を動的に切り替えるメカニズムが存在する。ATP が結合していないときは変性タンパク質を選び、ATP が結合すると GroES を選ぶというダイナミックなメカニズムはシャペロンの作用機構における大きな謎の一つとして注目に値する。

## 2. 変性タンパク質の内包化と *pre-cis* 複合体の重要性

GroEL サブユニットに ATP が結合した後、頂上ドメインはどのように変性タンパク質に結合した状態から GroES に結合し、変性タンパク質を隔離した状態へと切り替わるのか？ この疑問の答えを国内外のグループはここ数年精力的に追い求めている。

この疑問に対し、変性タンパク質と GroES が同時に結

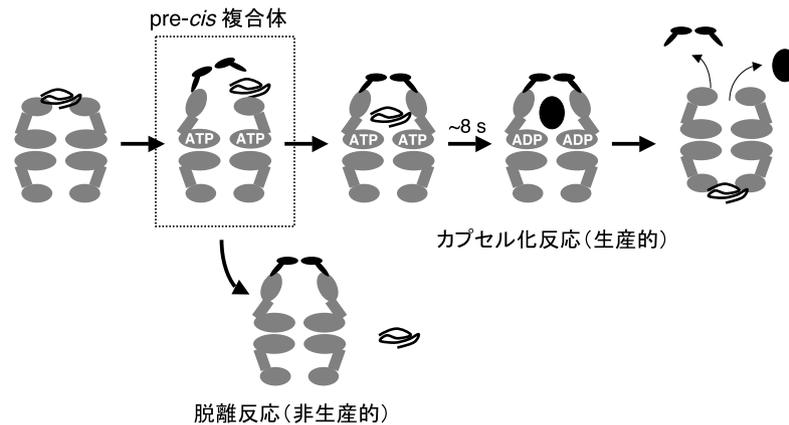


図2 GroELによる変性タンパク質内包化に至るプロセス

変性タンパク質(図中紐状の曲線)とGroEL十四量体が結合した複合体(左端)にATPが結合するとGroESの結合とcis-複合体の形成が誘発される。この過程で、pre-cis複合体(図2、点線に囲まれた部分)が重要な中間状態として形成される。pre-cis複合体形成後は生産的なカプセル化反応に進むのが一般的であるが(図中の黒い楕円は再生したタンパク質)、最近の研究により非生産的な脱離反応も相当量生じていることが示唆されている。

合したGroELのcisリングからなる中間状態が単離され特徴付けられた研究が、ある重要なヒントを与えた。GroEL C138W変異体はGroELの中間ドメインと赤道ドメインを結ぶヒンジ1(図1)に存在するシステイン残基をトリプトファン残基に変異させたもので、この変異体は大腸菌が通常生育する37℃では野生型のGroELと同様の性質を持つが、室温(25℃)では変性タンパク質を結合したままの状態では停止することを我々は発見した<sup>6)</sup>。より詳細な実験の結果、この構造はGroESが結合したGroELのcisリングに変性タンパク質が同時に結合して停止したものであること、更に温度が25℃から37℃に昇温しただけでこの停止状態を解除でき、変性タンパク質の再生が再開されることがわかった。この実験結果は、GroEの反応サイクル上でGroESとGroELにより変性タンパク質が溶媒から隔離されたcis複合体に至る途中の、GroESと変性タンパク質がGroELと同時に結合したまま停止した中間状態、「pre-cis複合体」の存在を示唆するものであった(図2)。

GroEL C138W変異体で見られた、GroESと変性タンパク質が同時に結合したpre-cis複合体の存在はその後、他の研究でも確認されている。Cliffらは、トリプトファン残基を導入したGroEL変異体のストップフロー解析においてもGroESがまずGroELの頂上ドメインに結合し、その後に変性タンパク質に対する親和性が低下した構造へGroELが変化するメカニズムを支持するデータを得ている<sup>7)</sup>。また、RyeらはGroELのSer43をシステインに変異

させ、そのシステインにピレニル基を導入したGroEL誘導体を用いて、GroESと結合し、変性タンパク質をGroEL内部に解放していない中間状態を確認している<sup>8)</sup>。

GroEの反応メカニズムにおいてpre-cis複合体が必須中間状態として形成されることは、GroELとGroESが形成するかごの内部に変性タンパク質を効率よく閉じ込める結果につながると考えられる。GroELは変性したタンパク質と結合した後に、できる限り確実にタンパク質を溶媒から隔離するための分子メカニズムを備えていると解釈でき、この考察はGroEシャペロニンの緻密な分子機構の一端を垣間見た重要な発見であった。

### 3. ヤヌスの顔が変わるとき：GroELのリング構造を駆使した結合切り替え機構

pre-cis複合体とは、具体的にはどのような構造であるのか？この疑問を解くヒントを、GroELと変性タンパク質が結合した複合体構造を解析した研究成果と、GroELの七つのサブユニット、GroESの七つのサブユニットをそれぞれペプチド結合で連結した特殊な構造のシャペロニン変異体が与えてくれた。

2000年に、HorwichらのグループはGroELの構造遺伝子を7個直列に連結し、合計400 kDaの巨大なポリペプチド鎖の作成に成功した<sup>9)</sup>。彼らはこの連結型GroELを構成する各々のサブユニット領域に、変性タンパク質と結合できない遺伝子変異を順次導入し、7員環リングの中に変性

タンパク質を結合することができる(野生型の)サブユニットが最低何個相当あればシャペロニンとしての機能を維持するか調べた。彼らの実験では、変性タンパク質の種類にはよるものの2~4個の野生型 GroEL サブユニットが7員環リングに含まれていれば変性タンパク質のフォールディング補助能力を発揮すること、そしてこれらの野生型 GroEL サブユニットが7員環において隣接している状態にあるのが望ましいことを突き止めた。その後、低温電子顕微鏡解析において Horwich らはイギリスの Saibil らのグループと共に直接 GroEL リングに結合した変性タンパク質を可視化することに成功した。その結果によるとリング酸デヒドロゲナーゼなどの変性タンパク質分子は GroEL 7員環リングの隣接した2~4サブユニットからなる部位に偏って結合していることが明らかとなった<sup>10)</sup>。

一方、国内では、野鳥らが GroES の構造遺伝子を同様に7個連結させ、分子量7万のリング状 GroES タンパク質を作成することに成功した (t-GroES)。彼らはこの t-GroES の各所に GroEL と結合できなくなる遺伝子変異を導入することで、GroEL との効率的な会合に必要な野生型 GroES サブユニットの数、及び配置を研究した。その結果、GroEL と結合できる GroES サブユニットが7員環リングあたり5個あると野生型と同様の能力で変性タンパク質を補助し、野生型の GroES サブユニットが隣接している方が野生型に類似した機能を発揮しやすい傾向にあることを突き止めた<sup>11)</sup>。

これらの結果より、GroEL が変性タンパク質や GroES と結合する際、GroEL の七つのサブユニットはこれらの分子と均等に相互作用して会合するのではなく、一部のサブユニットに局在化した結合を形成する傾向にあったと推察できた。そして、前述の pre-cis 複合体の存在と併せて考えた場合、pre-cis 複合体においては GroEL リングを構成する7個のサブユニットの一部に GroES が、そして残りのサブユニットには変性タンパク質が結合し、両者が GroEL リングの口を覆うような中間状態が形成されている可能性が強く示唆された (図2, pre-cis 複合体)。

#### 4. 完璧な取り込み機構? Pre-cis 複合体形成→キャビティー内包のプロセス

変性タンパク質が内包された cis 複合体をより確実に形成するため、変性タンパク質と GroES が7個の GroEL 頂上ドメインを分け合い、pre-cis 複合体をあらかじめ形成するというシナリオは、一見非常に合理的で効率のよいメカニズムのように感じられたが、実際の反応サイクルにお

いては想定されているほど明快なメカニズムでもないという実情がごく最近の研究で明らかになっている。

東京工業大学の元鳥らは変性タンパク質が GroEL の頂上ドメインに結合し、GroES との pre-cis 複合体を形成した後に GroEL の内部にタンパク質が取り込まれる「生産的」なカプセル化反応と、溶媒中にタンパク質が放出されてしまう「非生産的」な脱離反応が競合することを突き止めた (図2)。彼らはこの現象を説明するために、変性タンパク質がセントラルキャビティー内部と相互作用した pre-cis 複合体様中間状態がフォールディングの律速中間体であることを提唱している (元鳥, 吉田ら未発表)。変性タンパク質と GroEL セントラルキャビティー内部との相互作用はこれまでに変性タンパク質のフォールディング速度に影響を及ぼす因子や変性タンパク質のフォールディングを「リセット」する効果に寄与するなど、諸説が提唱されているが、現在でも研究者の間ではその意義に関して意見の分かれる謎の多い現象である<sup>12,13)</sup>。元鳥らはこの現象にさらにもう一つの役割、「GroEL 内部への変性タンパク質の取り込み」があると唱えており、今後の研究成果が大変興味深く待たれるエキサイティングな結果である。

#### 5. GroEL サブユニットの「結合モード」切り替えに関するさらなるヒント: GroEL G192W 変異体

シャペロニンが変性タンパク質を溶媒から隔離する一連のプロセスを理解する上で、pre-cis 複合体形成とその後の解離・内包の競争反応は具体的な分子メカニズム解明に光を当てる重要な知見であり、これにより GroEL が二つの「顔」を切り替える、マクロのプロセスに関する理解は大いに深まった。一方で、GroEL サブユニットがみせる変性タンパク質と GroES に対する親和性の違い、たとえば、ATP 非結合時に見せる GroES に対する低い親和性と、ATP 結合後に見せる高親和性構造への変化などは、GroEL サブユニットの特性に由来する部分が多いためか、これらの研究では完全には理解できなかった。ところが、つい最近、我々の研究室で同定した新しい GroEL の変異体がこの謎を理解する一つの突破口を示した。

GroEL G192W 変異体は GroEL の頂上ドメインと中間ドメインをつなぐヒンジ2部位に Gly→Trp という立体障害を引き起こす変異を導入した変異体である<sup>14)</sup>。電子顕微鏡で観察したところ、この変異体は ATP を結合していない状態でも GroES を結合した際に見せるオープン構造 (図1左上) に似た構造を一方のリングでとっていることが判明し、実際に ATP を添加せずともこの変異体は GroES と強

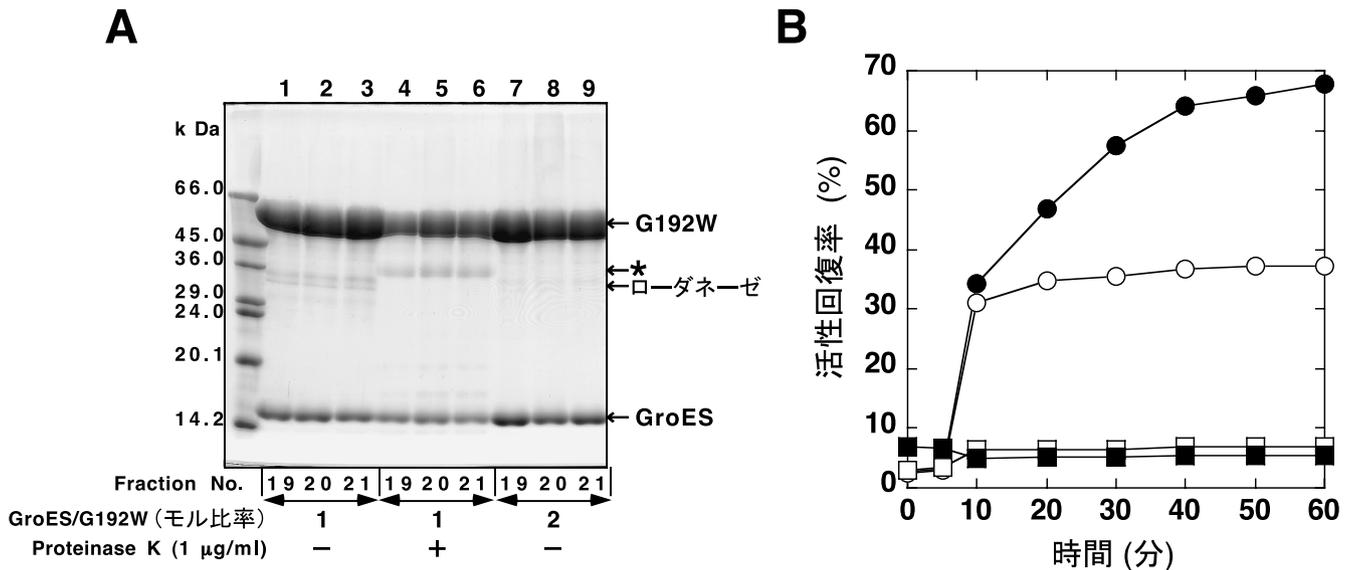


図3 GroEL G192Wの機能特性 (文献14) より)

A. ATP存在下におけるGroEL G192W・ローダナーゼ・GroES複合体の性質. この実験では, GroEL G192Wに変性ローダナーゼを結合させた後, ATPとGroESを更に混合し, その反応液をゲルろ過クロマトグラフィーで分画した. カラムから溶出されるフラクションの, GroEL・GroES複合体に相当するフラクション番号19~21をそのまま泳動したものが表示のレーン1~3, フラクションを短時間プロテイナーゼKで消化した後に泳動したものが表示のレーン4~6, そして最初のGroEL・ローダナーゼ・GroES複合体を形成した際にGroESの添加量をGroELの2倍に設定し, その後分画, 泳動したものが表示のレーン7~9である. レーン1~3の結果よりGroEL G192WはGroESとローダナーゼと安定な三者複合体を形成すること, レーン4~6の結果よりローダナーゼは溶媒に露出したtransリングにもつばら結合しているためプロテイナーゼに対する保護を受けないこと, そしてGroEL:GroES=1:2の割合でフットボール型の複合体が形成されるとローダナーゼは複合体から解離してしまうことが判明した. 図中(\*)印はプロテイナーゼKによるGroELの部分消化バンドを示す.

B. GroEL G192W変異体を用いたローダナーゼ再生反応. パネルAのレーン7~9で表示した, ATP存在下でGroESが2倍量添加された条件ではGroELG192W・(GroES)<sub>2</sub>複合体から離れたローダナーゼはその後全く活性を回復することはなかった(図中□). 同条件で野生型のGroELを用いた場合(●)は約70%の活性回復が, GroE反応サイクルを1度だけ完了し, その後タンパク質分子を溶媒に放出しない, シングルリング構造のGroEL SR1変異体では35%程度の活性回復率(○)がみられ, G192W存在下での活性回復率が極端に低いことがわかる. このことよりGroELG192Wから離れるローダナーゼは正しいフォールディングへと導かれる内包反応を一度も経ずに放出されることがわかった. ■は自発的再生反応.

固な二十量体を形成した. さらに, ATPの結合を経ずに形成されたこの二十量体にはウシ由来ローダナーゼやブタ由来リンゴ酸デヒドロゲナーゼのような変性タンパク質も当モル量結合した. これは, GroESが結合していないtransリングに変性タンパク質が結合し, 変則的な三者複合体が安定に形成されたことを意味した(図3A, レーン4~6). この複合体にATPを加えると, さらに1モル等量のGroESが結合し, GroELの両方のリングにGroESが結合した, いわゆる「フットボール」型の複合体が形成された. これは, 変性タンパク質が結合していたtransリングにATPが結合し, その後GroESが結合したものと思われたが, 興味深いことに, このリングに先に結合していた変性タンパク質分子はセントラルキャビティーに隔離されることなく, 溶媒に放出された(図3A, レーン7~9および

図3B). つまり, GroEL G192W変異体はこの場合フォールディングの成功につながる変性タンパク質のカプセル化を正しく実行できなかったと結論づけられ, 野生型のGroELときわめて興味深い機能の相違をG192W変異体は見せたことになる.

GroEL G192W変異体に対し以下の2種類の実験を行うことで, GroELが持つ二つの顔の正体を更に詳しく知ることができると現在考えている. まず, ATPを結合しないGroEL G192WはそのままGroESと結合できるので, この複合体の立体構造を詳細に調べ野生型の構造と比較すれば, GroESの結合に重要な構造的因子の検出が容易になる. また, GroEL G192W・GroES複合体に変性タンパク質分子を結合させ, その後にATPとGroESを添加してフットボール型構造を形成する過程を詳細に観察すること

で、変性タンパク質の隔離に成功しない理由を野生型 GroEL との動的性質の差として詳細に解析できる。静的解析、動的解析の両方を駆使することで、この変異体はシャペロニンの反応機構解明に必要な不可欠な情報を近いうちに提供できると信じている。

## 謝辞

本稿作成に当たり、東京工業大学の元鳥史尋先生、京都産業大学の吉田賢右先生には未発表の研究データを紹介させていただくことにご快諾いただき、大変感謝いたします。本稿の筆者らの成果は兵庫県立大学の町田幸大博士をはじめとする鳥取大学工学部生物応用工学科の学生・卒業生諸君との研究の成果です。この場を借りて感謝いたします。

- 1) Horwich, A.L., Farr, G.W., & Fenton, W.A. (2006) *Chem. Rev.*, **106**, 1917–1930.
- 2) Xu, Z., Horwich, A.L., & Sigler, P.B. (1997) *Nature*, **388**, 741–750.
- 3) Ranson, N.A., Farr, G.W., Roseman, A.M., Gowen, B., Fenton, W.A., Horwich, A.L., & Saibil, H.R. (2001) *Cell*, **107**, 869–879.
- 4) Viitanen, P.V., Donaldson, G.K., Lorimer, G.H., Lubben, T.H., & Gatenby, A.A. (1991) *Biochemistry*, **30**, 9716–9723.
- 5) Fenton, W.A., Kashi, Y., Furtak, K., & Horwich, A.L. (1994) *Nature*, **371**, 614–619.
- 6) Miyazaki, T., Yoshimi, T., Furutsu, Y., Hongo, K., Mizobata, T., Kanemori, M., & Kawata, Y. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 50621–50628.
- 7) Cliff, M.J., Limpkin, C., Cameron, A., Burston, S.G., & Clarke, A.R. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 21266–21275.
- 8) Madan, D., Lin, Z., & Rye, H.S. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 32003–32013.
- 9) Farr, G.W., Furtak, K., Rowland, M.B., Ranson, N.A., Saibil, H.R., Kirchhausen, T., & Horwich, A.L. (2000) *Cell*, **100**, 561–573.
- 10) Elad, N., Farr, G.W., Clare, D.K., Orlova, E.V., Horwich, A.L., & Saibil, H.R. (2007) *Mol. Cell*, **26**, 415–426.
- 11) Nojima, T., Murayama, S., Yoshida, M., & Motojima, F. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 18385–18392.
- 12) Tang, Y.C., Chang, H.C., Roeben, A., Wischniewski, D., Wischniewski, N., Kerner, M.J., Hartl, F.U., & Hayer-Hartl, M. (2006) *Cell*, **125**, 903–914.
- 13) Farr, G.W., Fenton, W.A., & Horwich, A.L. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 5342–5347.
- 14) Machida, K., Fujiwara, R., Tanaka, T., Sakane, I., Hongo, K., Mizobata, T., & Kawata, Y. (2009) *Biochim. Biophys. Acta*, **1794**, 1344–1354.

溝端 知宏, 河田 康志  
(鳥取大学大学院工学研究科・医学系研究科)

The two faces of Janus: Recent studies on the characteristics of *E. coli* GroEL and its apical domain  
Tomohiro Mizobata and Yasushi Kawata (Graduate School of Engineering and Graduate School of Medical Science, Tottori University, 4-101 Koyama-cho Minami, Tottori 680-8552, Japan)

## ピロリジン翻訳の直交性のメカニズム

### 1. はじめに

生体内において、遺伝暗号翻訳の正確性は、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS) が tRNA に特異的なアミノ酸を付加させることによって保たれている。L 字型構造をした tRNA は mRNA 上のコドンとアミノ酸を対応させるアダプターとして働き、その一端 (アンチコドン) でコドンと塩基対を形成し、aaRS が tRNA の特異的な配列や構造を認識してもう一方の端 (CCA 末端) にアミノ酸を結合する。そのため、アミノ酸の特異性は tRNA の構造とそれを認識する aaRS に依存している。遺伝情報を規定するコドンは 64 種類存在し、それぞれ 20 種類のアミノ酸をコードしているが、例外的に三つの終止コドン UAG (アンバー), UGA (オパール), UAA (オーカー) には、それに対応する tRNA も aaRS も存在せず、翻訳過程においてこれらは、tRNA 様の解離因子に認識され、30S リボソームの A サイトに取り込まれて、ペプチド鎖の遊離と翻訳の終結が起こる。

しかし、非常にまれに、終止コドンはサプレッサー tRNA と呼ばれる特殊な tRNA によってアミノ酸へと読み替えられる (リコーディング)。サプレッサー tRNA のほとんどは Gln や Tyr, Leu, Trp に対応する tRNA のアンチコドン部分が修飾され、終止コドンと対合する tRNA に変化したものである (構造的には普通の tRNA と同じ)。こういった修飾によるサプレッサー tRNA への転換はタバコモザイクウイルスやマウス白血病ウイルスが変異タンパク質を作る際に起こる現象として知られている<sup>1,2)</sup>。それとは対照的に、21 番目と 22 番目のアミノ酸であるセレノシステイン (Sec), ピロリジン (Pyl) には終止コドンに対応