

2005年9月12日
国立大学法人 東京大学
独立行政法人 理化学研究所

生命の遺伝暗号表を構築するタンパク質の立体構造を解明

東京大学は独立行政法人理化学研究所（理研）と共同で、生命の遺伝暗号表を構築しているアミノアシル tRNA 合成酵素のうちの 1 つ、ロイシル tRNA 合成酵素 (LeuRS) とロイシン用 tRNA の複合体の立体構造を、大型放射光施設 SPring-8 を利用して決定した。LeuRS がどのようにロイシン用 tRNA を認識しているかが明らかになり、生命の遺伝暗号表の構築原理が 1 つ理解された。

生物の生命活動をおもにコントロールしているのは、タンパク質である。タンパク質は、わずか 20 種類のアミノ酸（ロイシンやグルタミン酸など）からできており、DNA の遺伝情報にもとづいて合成される。この過程を翻訳と呼ぶ。翻訳のときには転移 RNA (tRNA) が仲介役となって DNA の塩基情報をタンパク質のアミノ酸と結び付ける。翻訳が規則正しく行われるためには、特定の amino 酸が、対応する tRNA と正しく結びついていなければならない。その両者を選び出して結合させるのがアミノアシル tRNA 合成酵素と呼ばれる酵素群である。すなわち、この合成酵素が (1) アミノ酸と (2) tRNA を規則正しく対応させることによって、遺伝暗号表が構築されているわけだ。

20 種類のアミノ酸に対応する合成酵素のうち、ロイシンに対応する合成酵素をロイシル tRNA 合成酵素 (LeuRS) と呼ぶ。LeuRS は (1) ロイシンと (2) ロイシン用 tRNA を認識して両者を結合させる。正確な遺伝暗号表が成立するためには、LeuRS はロイシン用 tRNA のみを認識して、別の amino 酸用の tRNA は認識してはならない。しかし実際にどのような仕組みで LeuRS がロイシン用 tRNA を認識しているのかは分かっていなかった(謎 1)。ロイシンをロイシン用 tRNA に結合させる反応は LeuRS の中の「アミノアシル化ドメイン」で起こる。しかし、LeuRS は数千回に一回の割合でイソロイシンという、ロイシンによく似た amino 酸を誤って認識してしまい、ロイシン用 tRNA に結合させてしまう。こんな時、LeuRS は自ら犯してしまった「エラー (イソロイシン)」を直ちに認識し除去する「エラー除去装置」を備えている。具体的には LeuRS の「校正反応ドメイン」が「エラー除去装置」としてはたらく、ロイシン用 tRNA に誤って結合したイソロイシンを切り離すのだ。しかしこれまで、アミノアシル化ドメインでロイシン用 tRNA にイソロイシンが誤って結合させられた後、どのようにそのイソロイシンが校正反応ドメインへと運ばれるのかは分かっていなかった(謎 2)。そこで我々はこの 2 つの謎を解くために、LeuRS がロイシン用 tRNA を認識する様子を明らかにすることを試みた。

東京大学 (理学系研究科) と理研 (ゲノム科学総合研究センター、タンパク質構造・機能研究グループ) はこのたび、LeuRS がロイシン用 tRNA と結合した状態での複合体立体構造を、大型放射光施設 SPring-8 の共用ビームライン BL41XU および理研ビームライン BL26B1 を利用し、0.32 ナノメートルという原子レベルで観測するこ

とに成功した (図 1)。

その結果、LeuRS は「C 末端ドメイン」と呼ばれる部分で、ロイシン用 tRNA に特徴的な突き出た長い「可変アーム」の先端を認識していることが分かった (謎 1 の解明)。また今回の研究では tRNA の結合のしかたが微妙に異なる 2 つの複合体構造を明らかにすることができた。そのうちの一方はロイシン用 tRNA にロイシンが結合されようとしている状態をとらえたものであった。もう一方はイソロイシンが誤って結合したロイシン用 tRNA の端が、校正反応ドメインへと移動する途中の状態をとらえたものであった。後者の状態のとき、校正反応ドメインが少し位置を変えることでイソロイシンが校正反応ドメインへ向かう通り道がつくられていた。これらの 2 つの状態間では、tRNA 中の非常に重要な塩基部分である「認識決定部位」が動いており、異なる様子で LeuRS に結合していた。つまり、認識決定部位の動きが、誤って結合したイソロイシンが校正反応ドメインへと運ばれるのかどうかを決めるスイッチとなっていたのである。エラーが起きたときのみこのスイッチが OFF から ON に切り替わり、LeuRS はエラーを除去装置へと運ぶモードに切り替わるのだ (謎 2 の解明)。

観測された原子構造をもとにして、LeuRS とロイシン用 tRNA の結合様式を邪魔するような化合物を設計することができれば、それは生物の遺伝暗号表を破綻させることによりはたらく新規の抗生物質として有用となるだろう。また LeuRS のアミノ酸や tRNA の結合部分を人工的にデザインすれば、新しい遺伝暗号表を構築して新規のアミノ酸をタンパク質に導入することも可能だ。今後はそれらの応用研究に力を入れていく予定である。この研究は、我が国で推進している「タンパク 3000 プロジェクト」の成果の 1 つである。

この成果は米科学誌 Nature Structural & Molecular Biology 2005 年 9 月オンラインに掲載される。

(問い合わせ先)

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授
独立行政法人理化学研究所ゲノム科学総合研究センター
タンパク質構造・機能研究グループ

プロジェクトディレクター 横山 茂之

Tel : 03-5841-4392 / 045-503-9196 (理化学研究所内)

Mail : yokoyama@biochem.s.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 福永 流也 (大学院生)

Tel : 03-5841-4394 / 045-503-9196 (理化学研究所内)

Mail : fukunaga@biochem.s.u-tokyo.ac.jp

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 「DNA」、「タンパク質」

DNA はアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T)の四種類の塩基の並び方により遺伝情報として「生命の設計図」を記述する。つまり、その塩基の並び方にもとづいて特定のアミノ酸配列をもったタンパク質が作り出される。タンパク質は生体機能を実際に制御したり、生体をかたち作ったりする主要な高分子。基本材料は 20 種類のアミノ酸であり、それらが DNA の持つ情報に基づいて、規則正しく鎖状につながり、折り畳まれてできる。

※2 「翻訳」、「転移 RNA(tRNA)」

翻訳とは DNA の塩基配列情報をアミノ酸配列にし、タンパク質を合成すること。DNA 上の塩基配列は、暗号のようなもので、3 塩基ごとに区切ることができる。三つ組塩基の配列がひとつのアミノ酸を規定しているが、その対応関係を与えるアダプターが転移 RNA (tRNA)。ひとつの tRNA はひとつの特定のアミノ酸を結合でき、特定の三つ組塩基にのみ結合する。

※3 「遺伝暗号表」、「アミノアシル tRNA 合成酵素」

遺伝暗号表とは、タンパク質を合成するさいに、DNA 中の三つ組塩基がどのアミノ酸に翻訳されるかを記した表。遺伝暗号表は転移 RNA にどのアミノ酸が結合されるかで構築される。アミノアシル tRNA 合成酵素は 20 種類のアミノ酸それぞれに対応して 20 種類存在し、特定のアミノ酸を対応する転移 tRNA に結びつける。ロイシル tRNA 合成酵素(LeuRS)は、アミノ酸のひとつであるロイシンを認識して、ロイシン用 tRNA に結合させる。

※4 「SPring-8」

西播磨にある世界最高水準の大型放射光実験施設。光速近くに加速された電子から作られる強力な X 線をタンパク質の結晶に当て、そのタンパク質のかたちを原子レベルで解析できる。

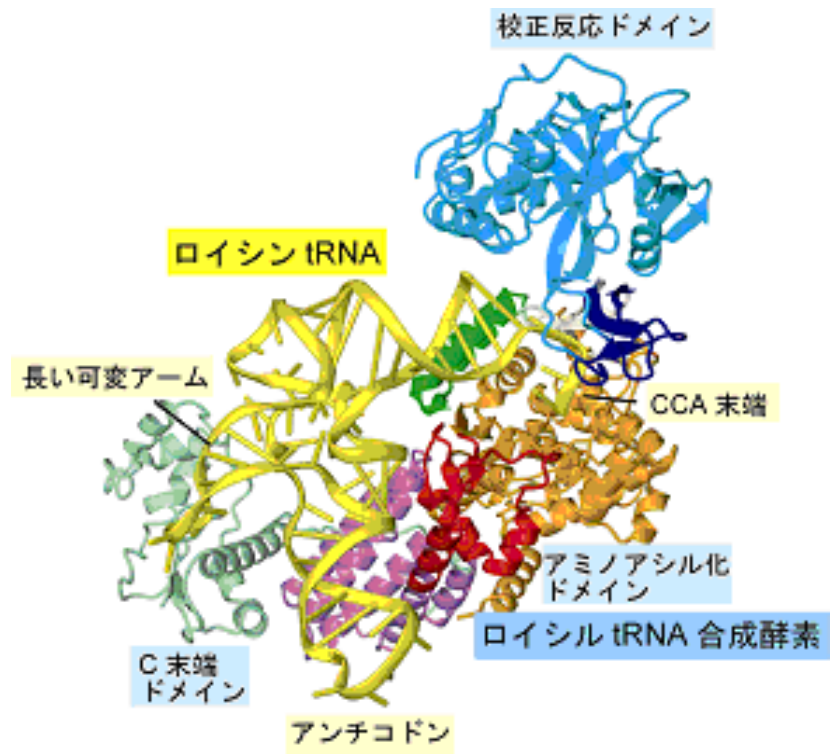


図 1 今回我々が明らかにした LeuRS とロイシン用 tRNA の複合体の立体構造