富田研究者：論文紹介

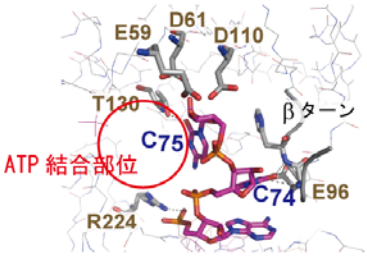
核酸性の鋳型をもちいないRNA合成酵素の忠実性維持機構の解明

研究論文のポイント

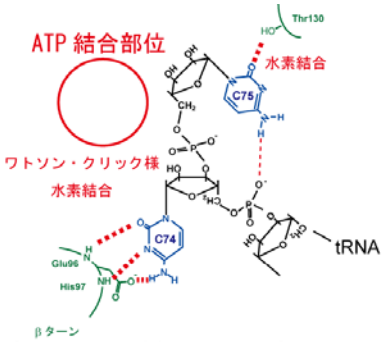
平成20年７月、産業技術総合研究所の富田耕造研究グループ長らは、核酸性の鋳型を用いずに定まった配列を合成する鋳型非依存的RNA合成酵素、CCA付加酵素のユニークな配列合成忠実性維持機構を明らかにした（EMBO Journal 27(14), 1944-1952, 2008)。これは、平成18年8月に富田耕造研究グループ長らが発表した鋳型を用いないCCA付加酵素の動的な特異性切り替えの分子機構解明に続く成果である。

細胞内でタンパク質が合成される際、必要なアミノ酸を運んでくるtRNA（転移RNA）という70-90ヌクレオチドのRNA１本鎖がある。このtRNAの大部分はDNAを鋳型として合成されるが、tRNA末端にある3つのヌクレオチド配列CCAだけはCCA付加酵素という特別なRNA合成酵素によって合成されている。CCA付加酵素は、唯一、核酸性の鋳型を用いずに定まった配列を合成できる鋳型非依存的RNA合成酵素である。今回、１0種類以上のCCA付加酵素とRNAの複合体X線結晶構造解析、および生化学的な解析から、この酵素は最後（Aの付加）の反応段階になって初めて、それまで合成された配列（CC）を確認し、誤った配列が合成されるのを回避するというユニークな機構が明らかになった。

鋳型非依存的RNA合成酵素には間違った配列を除去する校正機構が存在しないことが知られていたが、そのかわりに、反応の最終段階でそれまで合成された配列を確認し、正しい配列合成忠実性を維持していることが明らかになった。



末端が CC の RNA との複合体構造



t RNA末端合成の正しい配列維持のための末端配列モニター機構
最後のA付加反応時にCC配列を認識、確認する。

今後の展開

本研究は、鋳型非依存的なRNA合成反応の開始、鎖伸長、終結の際の酵素とRNA鎖の動的変化、合成配列忠実性維持機構を解明したものであり、この研究結果により、過去に詳細に研究されてきた鋳型依存性RNA/DNA合成酵素の動的反応機構と比較が可能になり、他の鋳型非依存性RNA合成酵素の動的反応機構研究の基礎となるものである。これにより、鋳型を用いずに目的の配列をもったRNAを合成する酵素開発が可能になる。また、非天然型アミノ酸の運び屋tRNAの開発やそれに基づいた機能性タンパク質開発も期待され、医薬や新しい治療方法へ応用も期待される。