



核酸を逆方向に伸長させる反応の現場をはじめて捉えることに成功

研究成果のポイント

- ・ 転移RNAを逆方向に、鋳型依存的に伸ばしている現場をX線結晶構造解析法で捉えた。
- ・ 核酸の鎖の曲がりを利用した、正・逆方向の反応切り替え機構を今回はじめて明らかにした。
- ・ DNA複製機構と分子進化の問題に対して、分子構造学的な新しい研究基盤を与えた。

研究成果の概要

DNAやRNAの鎖は、ある決まった方向にしか伸ばすことができません。しかし、損傷を受けた転移RNAを修復するTLP(Thg1-like protein; Thg1様タンパク質)と呼ばれる酵素は、通常の合成方向とは逆向きに鎖を伸ばす機能を持っています。今回、X線結晶構造解析法によって、転移RNAの鎖を逆向きに伸ばしている現場をはじめて捉えることに成功しました。これにより、核酸を逆方向に伸ばすためにはどのような仕組みが必要なのか、その分子機構の詳細が明らかになり、自然はなぜ逆方向の伸長を選ばなかったのか、その謎の解明に向けて大きく前進することができました。

論文発表の概要

研究論文名: Template-dependent nucleotide addition in the reverse (3'-5') direction by Thg1-like protein (Thg1様タンパク質による鋳型依存的逆(3'-5')方向ヌクレオチド付加反応)

著者: 木村匠子⁽¹⁾, 鈴木干城⁽¹⁾, 陳美容⁽¹⁾, 加藤公児^(1,2), 于健⁽²⁾, 中村彰良⁽³⁾, 田中 勲⁽²⁾, 姚閔^(1,2)

(¹ 北海道大学大学院生命科学院, ² 北海道大学大学院先端生命科学研究院, ³ 国立研究開発法人産業技術総合研究所生物プロセス研究部門)

公表雑誌: Science Advances

公表日: 日本時間(現地時間)2016年3月26日(土)午前3時(米国東部時間2016年3月25日(金)午後2時)

研究成果の概要

(背景)

DNAやRNAは長い鎖状の分子ですが、その鎖が伸びる方向は、一方向(5'-3'方向)に決まっています。このことは逆向きに並んでいる2本鎖DNAを複製する際に問題となります。複製時には、2本の鎖をほどこしながら、それぞれの鎖を鋳型としてもう一方の鎖がつくられるのですが、その際、一本の鎖は末端から連続的に伸ばすことができますが、他方の鎖は、向きが逆なのでそれができないのです。そこで、短いDNA断片(岡崎フラグメント)として合成され、それをつなぎ合わせることで長い鎖を完成させています。自然はなぜそのような煩雑な方法を選択したのでしょうか。

(研究手法)

DNAとRNAは分子構造が非常に良く似ていますが、自然界には、転移RNAを逆向きに伸長させる酵素が存在していることが明らかになっていました。今回、X線結晶構造解析法を使って、その酵素の反応現場をはじめて捉えることに成功しました。研究では、反応途中の転移RNAを合成し、それと酵素TLPとを混合・結晶化させ、その複合体の詳細な立体構造を決定することに成功しました。

(研究成果)

逆向きに鎖を伸ばすには、反応に必要なエネルギーを獲得するために正方向に相当する反応も必要ですが、このTLPという酵素には、正方向の反応と逆方向の反応を切り替えるための巧みな仕組みが存在していました。酵素は、まずエネルギー分子であるATPやGTPを結合させ、正方向に相当する反応(活性化反応)を行い、次いで、伸長に必要なヌクレオチド分子を取り込むと同時に、核酸の鎖が自然に折れ曲がることを利用して、逆方向の反応に切り替えていました。DNA鎖を伸ばす際に逆方向の反応が選ばれなかった理由は、そのような複雑な仕組みが必要であったためと言えますが、複雑であるとはいえ、自然はそのような酵素を作り上げていたのです。

(今後への期待)

この機構が2本鎖DNAを複製する際に使われなかったのはなぜなのか、それを説明するためには、DNA合成機構と本酵素の合成機構を詳細に比較検討する必要があります。本研究により、そのような研究が可能になったことで、地球の生命体がすべて共通に持っているDNA複製の謎の解明にまた一歩近づくことができました。核酸を逆向きに伸ばす酵素は、このTLPファミリータンパク質以外には存在していません。今回、反応機構が完全解明されたことで、今後、核酸鎖を逆向きに伸ばす酵素としての応用が期待されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 姚閔(やおみん)

TEL：011-706-4481 FAX：011-706-4905 E-mail：yao@castor.sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/index.html>