

PRESS RELEASE —愛媛大学の先端研究紹介—

令和6年7月24日

愛媛大学

ヌクレオシドにも作用する tRNA 修飾酵素を発見

アーケオシン合成の第二段階目酵素・ArcS の基質認識機構を解明

【概要】

愛媛大学と徳島大学、岐阜大学の研究グループは共同で、古細菌 tRNA の立体構造維持に重要な修飾ヌクレオシド・アーケオシンの合成経路の第2段階目酵素 ArcS の生化学的性質を解明し、この酵素がヌクレオシドにさえも作用する前例のない活性を持つことを発見しました。

【ポイント】

- ・ これまでに報告された tRNA 修飾酵素はすべて RNA ポリマーにのみ作用するが、アーケオシン合成の第2段階目酵素・ArcS はヌクレオシドにさえも作用する前例のない活性を持つことを発見した。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Biological Chemistry

題名: ArcS from *Thermococcus kodakarensis* transfers L-lysine to preQ₀ nucleoside derivatives as minimum substrate RNAs

(和訳) *Thermococcus kodakarensis* 由来 ArcS は、最小基質 RNA として、preQ₀ ヌクレオシド誘導体に L-リジンを転移できる

著者: Shu Fujita, Yuzuru Sugio, Takuya Kawamura, Ryota Yamagami, Natsuhisa Oka, Akira Hirata, Takashi Yokogawa, and Hiroyuki Hori

DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107505

URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(24\)02006-4/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(24)02006-4/fulltext)

※ぜひ取材くださいますよう、お願いいたします。

【本件に関する問い合わせ先】

愛媛大学大学院理工学研究科(工学系) 教授 堀 弘幸

電話: 089-927-8548

E-mail: horii.hiroyuki.my@ehime-u.ac.jp



愛媛大学の先端研究が世界をリードします!

<https://research.ehime-u.ac.jp/>

【詳細】

DNA 上の遺伝情報は、メッセンジャーRNA (mRNA) に写し取られた後、リボソームでトランスファーRNA (tRNA) に読み取られ、タンパク質が合成されます。RNA 中の修飾ヌクレオシドはタンパク質合成系の維持や制御に関わっています。アーケオシンは、生命の第3のジャンル・古細菌 (アーキア) の tRNA にのみ発見される修飾ヌクレオシドで、tRNA の立体構造の維持に寄与します。アーケオシンは多段階反応で合成され、第1段階目では ArcTGT により preQ₀ 塩基が tRNA に導入されます。本研究で詳細を調べた ArcS は第2段階目で作用し、preQ₀ 塩基にアミノ酸のリジンを転移し、preQ₀-Lys を合成します。生じた tRNA 中の preQ₀-Lys は、第3段階目酵素・RaSEA の作用でアーケオシンに変換されます。これら一連の合成経路は、2019年に愛媛大学と岐阜大学の共同研究で解明されました (図1: Yokogawa et al. Nature Chem. Biol. (2019))。しかしながら、第2段階目酵素・ArcS がどのような基質 RNA 特異性を持つのか不明でした。

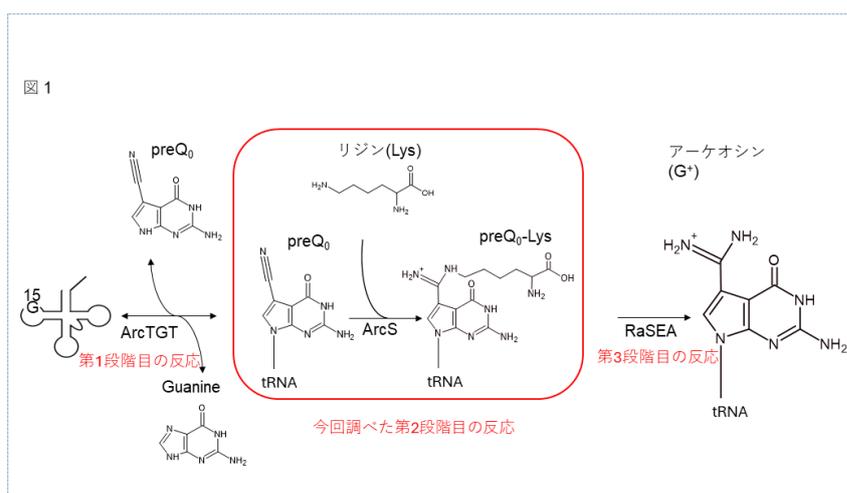


図1 アーケオシン合成反応と第2段階目の ArcS によるリジン転移反応

この問題に取り組むべく、愛媛大学・大学院理工学研究科・堀 弘幸教授、山上龍太講師、大学院生の藤田 柗さん、杉尾 譲さん、河村卓哉さん (現: Thomas Jefferson University, USA) の研究グループは、岐阜大学・横川隆志教授、岡 夏央教授、徳島大学・平田 章准教授と共同で生化学解析を行いました。

ほとんどすべての RNA 修飾酵素は、作用部位周辺の RNA の立体構造を認識し、ごくまれに RNA の配列を認識します。ArcS が、どのような基質 RNA 特異性を持つのか調べるために、preQ₀ が導入された tRNA を DNAzyme で断片化し、どれにリジンが転移されるかを調べました (図2)。意外なことに、ArcS は preQ₀ が導入されたすべての RNA にリジンを転移できることが判りました。21 ヌクレオチド (21 nt) の RNA 断片では、tRNA 全体の立体構造はもちろん、D-アーム構造すら、崩壊しています。このことから、ArcS は、立体構造を認識しないことが判りました。そこで、最小基質を調べるために、preQ₀ 塩基、preQ₀ ヌクレオシド、5'にリン酸が結合した preQ₀ ヌクレオチド、3'にリン酸が結合した preQ₀ ヌクレオチドを使って、リジン転移が起こるか調べました (図



愛媛大学の先端研究が世界をリードします!

<https://research.ehime-u.ac.jp/>

3)。その結果、最小基質は preQ₀ヌクレオシドで、5'にリン酸が結合すると反応効率が良くなることが判りました。すなわち、ArcS は、ヌクレオシドをも基質にできる前例のない tRNA 修飾酵素です。

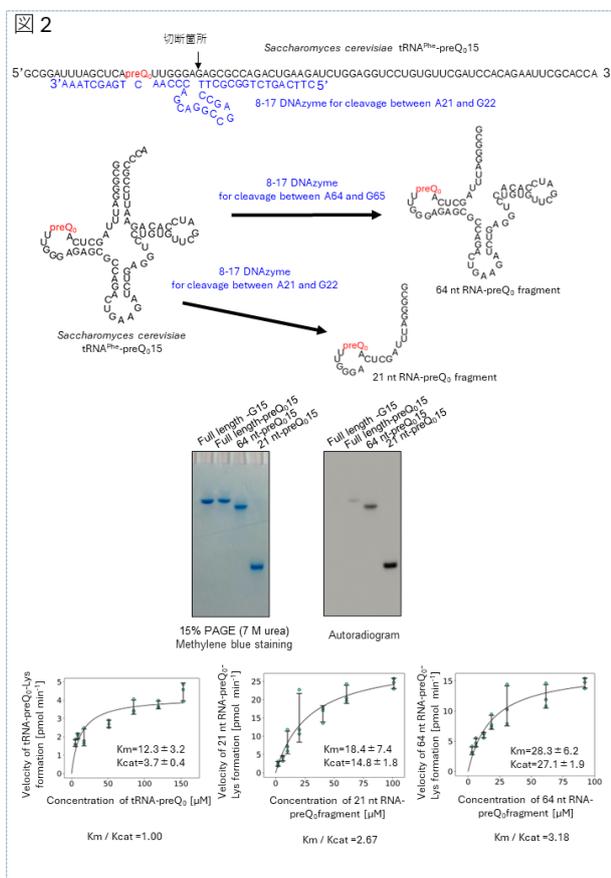


図2 ArcS は tRNA の立体構造を認識しない

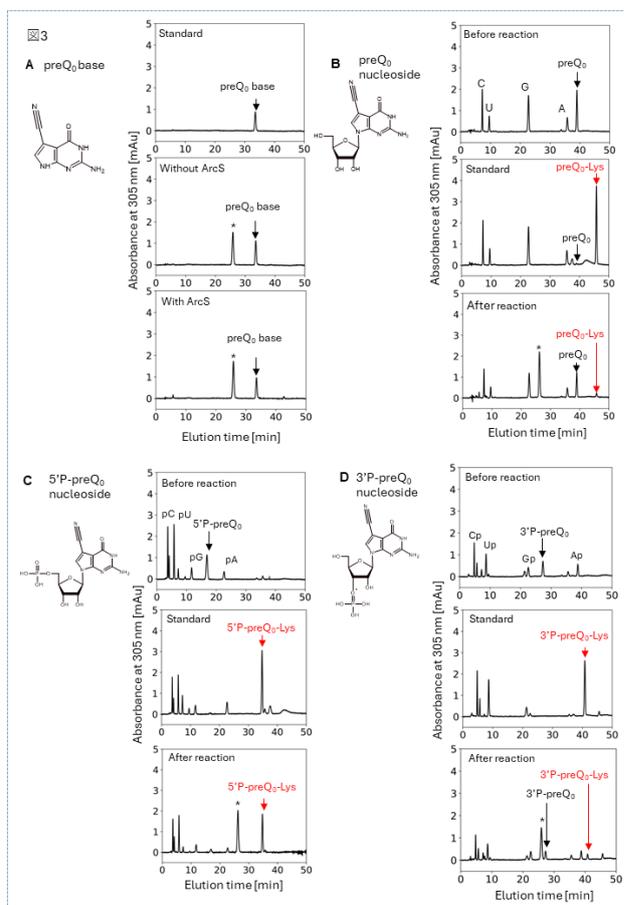


図3 ArcS の最小基質は preQ₀ヌクレオシドである

新型コロナウイルスの mRNA ワクチン開発で、シュードウリジンや 1-メチルシュードウリジンなどの修飾ヌクレオシドが有効に利用され、目的 RNA の標的部位に様々な修飾を導入する研究が世界中で実施されています。最小基質がヌクレオシドである ArcS の発見は、これら修飾ヌクレオシドの前駆体の合成にも新たな知見を与えるものです。

【研究サポート】

JSPS 科研費 JP20H03211, JP24K09381

発酵財団 G-2022-2-052



愛媛大学の先端研究が世界をリードします！

<https://research.ehime-u.ac.jp/>