



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE
1-3 KAGURAZAKA, SHINJUKU-KU,
TOKYO 162-8601, JAPAN
Phone: +81-3-5228-8107

2018年10月10日

報道関係各位

RNA が「左」好きな理由
～計算機シミュレーションによる RNA 分子の L-アミノ酸選択メカニズムの解明～

東京理科大学

研究の要旨

東京理科大学基礎工学部生物工学科田村浩二教授、同学部電子応用工学科安藤格士講師は、分子動力学シミュレーション法を用いることで、L-アミノ酸（左手型アミノ酸）選択的な RNA のアミノアシル化反応のメカニズムを解明し、長年謎であった「タンパク質はなぜ L-アミノ酸から構成されているのか？」という問題解決に重要な光を投げかけました。

本研究成果は英国の科学雑誌『Nucleic Acids Research』に掲載されるのに先立ち、オンライン版に 10 月 15 日に掲載されます。

【研究の背景】

生物の主要な構成成分であるタンパク質は、アミノ酸リが鎖状につながった分子です。宇宙には、L 型（左手型）と D 型（右手型）という鏡像関係の構造をもつアミノ酸がほぼ同量で存在しているにもかかわらず、現在の生物は、鏡像異性体をもたないグリシンを除いて、L-アミノ酸のみを利用してタンパク質を合成しています。これは、タンパク質を合成する最初のステップで、アミノアシル tRNA 合成酵素という酵素が、対応する L-アミノ酸とそのアミノ酸の運搬を担う tRNA²⁾を厳密に認識し、互いを結合させているからです。では、なぜ生物は L-アミノ酸を好んで利用するようになったのでしょうか？これは、アミノ酸ホモキラリティーの起源問題と呼ばれ、生命進化の大きな謎のひとつでした（図 1）。生物工学科の田村浩二教授らは、tRNA のアミノアシル化反応³⁾に注目し、2004 年に、この反応を模倣した原始モデル系で、アミノアシル tRNA 合成酵素がない状態でも、L-アミノ酸が優先的に RNA に結合される現象を発見しました（Tamura and Schimmel, *Science*, 305, 1253 (2004)）（図 2）。現存生物の誕生前の地球には、RNA が遺伝情報を保持するとともに化学反応も触媒する「RNA ワールド」が存在したとの仮説があり、田村教授らの発見は、アミノ酸のホモキラリティーは RNA ワールドを起源にしていることを示唆しています。しかしながら、この反応で、なぜ L-アミノ酸が選ばれるのかについての詳細なメカニズムに関しては、今日まで未解明のままです。今回、電子応用工学科の安藤格士講師がこのメカニズムの解明に参画し、分子の動きを原子のレベルでシミュレーションすることができる分子動力学法⁴⁾

を用いることで、長年謎であった「RNA 分子の L-アミノ酸選択的アミノアシル化」のメカニズムが初めて明らかになりました。

【研究成果の概要】

田村教授らが実験研究で用いたモデル分子系は、tRNA の原始型と考えられる「RNA ミニヘリックス」に加え、さらに「アミノアシルリン酸オリゴヌクレオチド」と「架橋オリゴヌクレオチド」から構成されています（図 2）。アミノアシル化反応は、RNA ミニヘリックスの 3'位のヒドロキシル基 (-OH) がアミノアシルリン酸オリゴヌクレオチドのカルボニル炭素 (-C(=O)-) を求核攻撃することで開始されます（図 3）。本研究では、反応部位を含む RNA 分子の分子動力学シミュレーションを用いて、この求核反応中で許される原子間の距離、原子が近づく角度を、化学的、および、幾何学的観点から詳細に解析し、L-アミノ酸の選択性を決定するメカニズムを調べました。その結果、この化学反応が、D-アミノ酸よりも L-アミノ酸において、より頻繁に起こる原因となる幾何学的形状が明らかになりました。アミノ酸は炭素原子 (α 炭素) に、カルボニル炭素を含むカルボキシル基、正の電荷を帯びたアミノ基 (-NH₃⁺)、水素原子、および、嵩高い側鎖 (R) の 4 つが結合しています。分子動力学シミュレーションによると、求核反応を行うために、3'-ヒドロキシル基がカルボニル炭素に近接した際、L-アミノ酸では、ヒドロキシル基の近くにアミノ基が配置し、側鎖は遠ざかります（図 4 左）。この場合、負に電荷を帯びたヒドロキシル基と正に電荷を帯びたアミノ基の間の静電的な効果が、求核攻撃を促進するように見えます。一方、D-アミノ酸では、側鎖が 3'-ヒドロキシル基の近くに配置し、アミノ基が遠ざかってしまいます（図 4 右）。この場合、ヒドロキシル基が側鎖とぶつかりやすく、求核攻撃が起こりにくくなります。この L 型と D 型アミノ酸の間で生じるヒドロキシル基とアミノ酸の各官能基の相対的な位置関係の違いは、アミノ酸のキラリティー（対掌性）の違いに起因します。そして、このメカニズムによって、実験的に観察されたアミノ酸の選択性を説明できることが分かりました。

【今後の展望】

本研究は、生命の起源の謎を解明するための極めて重要な成果であり、RNA ミニヘリックスにおいて、L-アミノ酸選択性を生み出す原子レベルでの反応機構が明らかになりました。このモデル反応系で使われるアミノアシルリン酸オリゴヌクレオチドは、非常に不安定な化合物であり、X 線回折などの手法を用いての構造解析ができない状態が長く続いていましたが、今回、分子動力学シミュレーションにより、その欠点を補うことができました。tRNA のアミノアシル化は、タンパク質合成の鍵となる反応であり、L-アミノ酸選択性の詳細を原子レベルで解明したことによって、タンパク質工学・核酸工学への新たな展開も期待できます。また、反応系の電子の振舞いまでを詳細に取り込んだ量子的な分子シミュレーションを行うことによって、今後、より詳細なメカニズムの解明につながる可能性を秘めています。

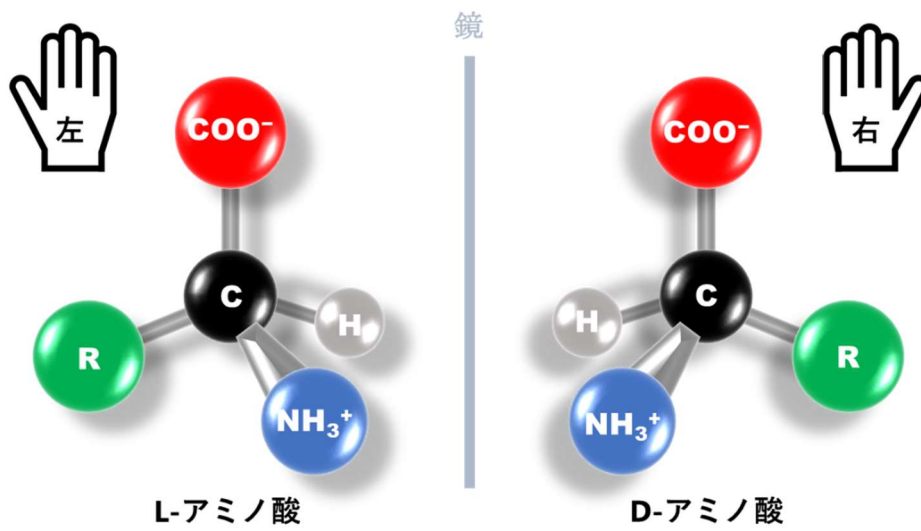


図1 L型、D型アミノ酸。アミノ酸光学異性体は、互いに鏡に映した関係にある。しかし、生物はL型アミノ酸のみを使用し、タンパク質をつくる。中央のCは α 炭素、Hは水素、 NH_3^+ はアミノ基、 COO^- はカルボキシル基、Rは側鎖。

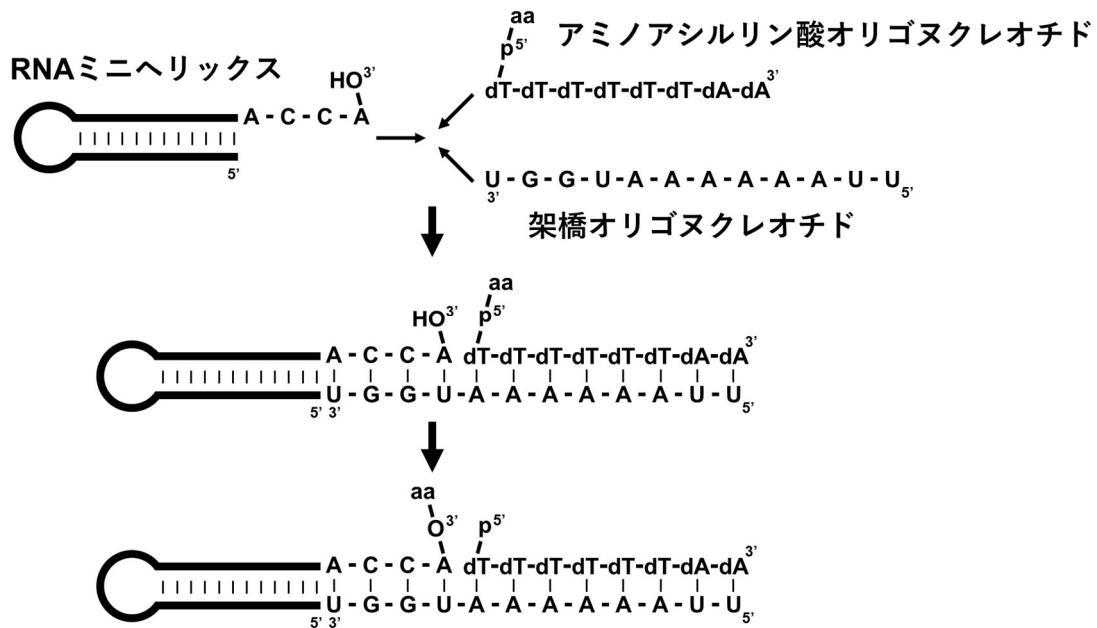


図2 田村教授らが実験研究で用いた原始モデル分子系の模式図。モデル分子系は、RNAミニヘリックス、アミノアシルリン酸オリゴヌクレオチド、架橋オリゴヌクレオチドから構成され（上段）、3つの構成分子が複合体を形成し（中段）、その後、5'端のリン酸基に結合しているアミノ酸（aa）が、3'-O側に転移（アミノアシル化反応）する（下段）。実験の都合上、アミノアシルリン酸オリゴヌクレオチドはデオキシリボヌクレオチドを使用している。A、C、G、U、Tは核酸を構成する塩基であり、それぞれ、アデニン、シトシン、グアニン、ウラシル、チミンを示す。

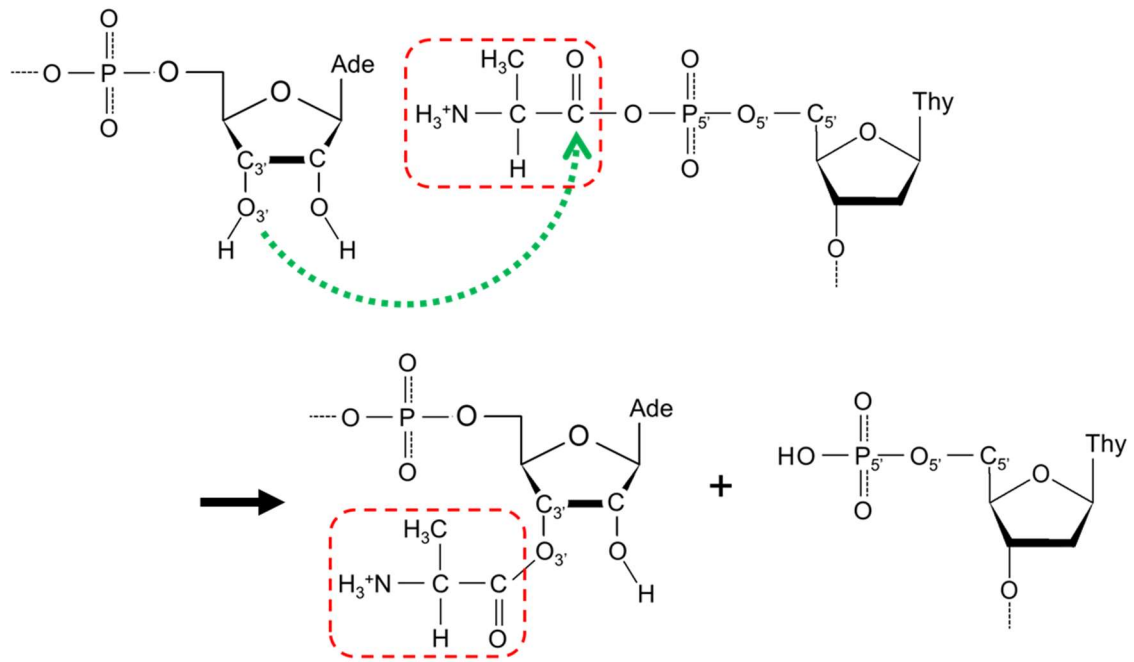


図3 アミノアシル化反応の様式図。3'-ヒドロキシル基 (-3'OH) の酸素原子が、カルボニル炭素を求核攻撃し (緑の点線の矢印)、アミノ酸 (赤の破線内) が3'酸素に転移する。

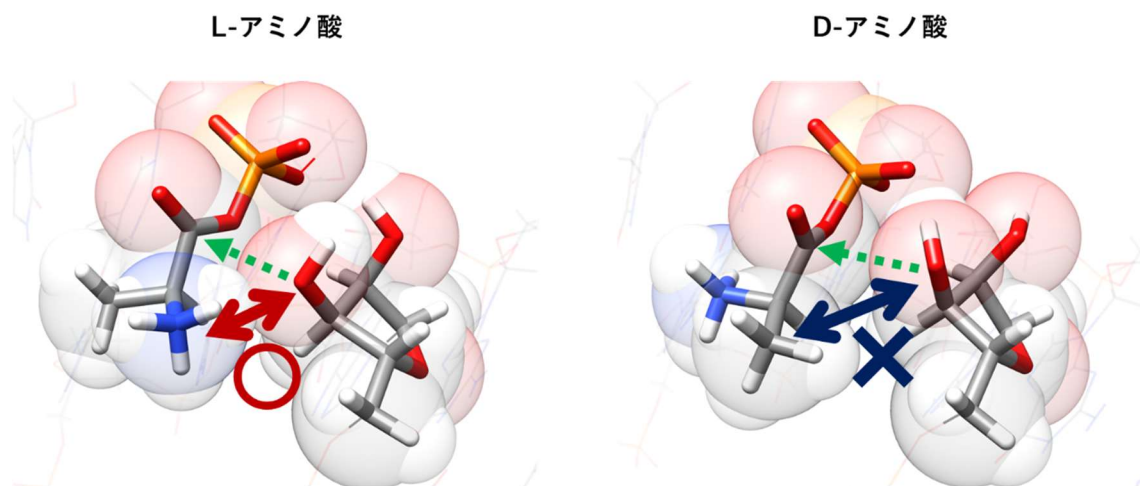


図4 分子動力学シミュレーションで得られたL-アミノ酸（アラニン）（左）とD-アミノ酸（アラニン）（右）での反応部位の構造。緑の点線の矢印は、3'-ヒドロキシル基の酸素原子がカルボニル炭素へ求核攻撃することを表す。L-アミノ酸の場合、3'-ヒドロキシル基の近くにアミノ酸のアミノ基が配置し、側鎖は遠ざかる。この時、負に電荷を帯びたヒドロキシル基と正に電荷を帯びたアミノ基の間の静電的な効果が、求核攻撃を促進する（濃い赤の矢印）。一方、D-アミノ酸の場合、3'-ヒドロキシル基の近くにアミノ酸の側鎖が配置し、アミノ基は遠ざかる。この時、ヒドロキシル基と側鎖がぶつかりやすく、求核攻撃が起こりにくくなる（濃い青の矢印）。

【論文情報】

雑誌名：Nucleic Acids Research

論文タイトル：Principles of chemical geometry underlying chiral selectivity in RNA minihelix aminoacylation

著者：Tadashi Ando, Shunichi Takahashi and Koji Tamura

DOI：10.1093/nar/gky909

用語

1. アミノ酸

アミノ基とカルボキシル基をもつ有機分子。タンパク質の構成単位となる。生物は通常、20種類の標準アミノ酸をもとに、タンパク質を合成する。図1参照。

2. tRNA

運搬 RNA (transfer RNA)。tRNA の一端には特定のアミノ酸が結合し、遺伝子の塩基配列に応じた適切なアミノ酸を運ぶ役割をする。RNA はヌクレオチドと呼ばれる分子が鎖状につながった構造をしており、通常、4種類の塩基を有する。

3. アミノアシル化反応

アミノ酸を対応する tRNA に共有結合させる反応。現在の生物は、アミノアシル tRNA 合成酵素がこの反応を触媒する。

4. 分子動力学法

原子・分子の運動をシミュレーションする方法のひとつ。分子動力学法では、系を構成する原子すべてに対して、ニュートンの運動方程式を逐一解き、その動きを計算する。

～本件に関するお問い合わせ～
東京理科大学 研究戦略・産学連携センター
〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3
TEL : 03-5228-7440 FAX : 03-5228-7441