

RNA合成酵素と宿主翻訳因子の複合体の構造を解明

新たな抗RNAウイルス薬開発へ期待



富田 耕造

とみた こうぞう

kozo-tomita@aist.go.jp

バイオメディカル研究部門
RNA プロセッシング研究グループ
研究グループ長
(つくばセンター)

現存する生体内でのRNA合成・加工プロセスを、RNAが生体反応をつかさどっていた太古RNAワールドから現在のDNA/タンパク質ワールドへと遷移した過程の“分子化石”としてとらえ、RNAの機能がタンパク質へ移譲された分子進化基盤を明らかにしたいと思っています。

関連情報：

- 共同研究者

竹下 大二郎 (財団法人 日本産業技術振興協会)

- 用語説明

RNA：核酸の一つ。RNAはA、G、C、Uの4種類の構成要素（ヌクレオチド）が連結したもの。DNAはA、G、C、Tの4種類のヌクレオチドが連結したもの。

宿主：ウイルスは自分自身では増殖できず、ほかの生物に感染して、その生物のもつタンパク質などの助けを借りて増殖する。この感染先の生物、細胞のこと。

- プレス発表

2010年8月24日「ウイルスRNA合成酵素と宿主翻訳因子との複合体の構造を解明」

宿主翻訳因子の役割の解明

ある種のRNAウイルスでは、感染した宿主細胞におけるRNAゲノムの複製には、ウイルス由来のRNA合成酵素が宿主の翻訳因子と複合体を形成することが不可欠であることが知られています。しかし、ウイルス由来RNA合成酵素が宿主由来の翻訳因子と複合体を形成する分子機構や、複合体中の翻訳因子の役割については明らかにされていません。ウイルス由来RNA合成酵素と宿主由来の翻訳因子との複合体形成や、ウイルスゲノムRNAの複製・転写における宿主翻訳因子の役割の分子的基盤を解明することは、新たな抗ウイルス薬の開発につながると期待されています。

複合体の構造の解明

産総研ではここ数年、RNA合成システムの機能構造基盤研究を進めてきました。今回、核酸性の鋳型を用いてRNAを合成するウイルス由来のRNA合成酵素のうち、大腸菌に感染するQβウイルス由来のRNA合成酵素とQβウイルス感染細胞内の翻訳因子(EF-Tu、EF-Ts)との複合体形成機構やRNA合成における翻訳因子の役割の解明を目指し、エックス線結晶構造解析と機能解析を行いました。

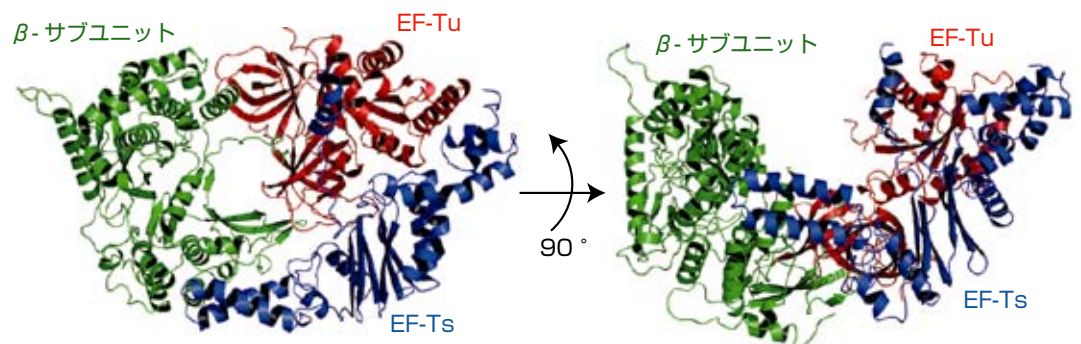
これらの解析から、ウイルス由来のRNA合成酵素の機能発現では、宿主由来の翻訳因子は

RNA合成酵素の触媒中心構造を維持するために必要なシャペロンとして働いていることや、翻訳因子はウイルスゲノムRNAの合成伸長反応を効率よく行うために、鋳型RNAと合成されたRNAの二本鎖RNAをほどいてRNAの構造を変化させる新機能をもつことを提唱しました。

この研究で明らかになった複合体の構造は、世界で初めてのウイルス由来のRNA合成酵素と宿主タンパク質との複合体の構造であり、また、翻訳因子が翻訳サイクル以外の過程で機能する様子を初めてとらえた構造です。

今後の展開

今回、明らかになった分子的基盤により、ウイルス由来のRNA合成酵素と宿主由来のタンパク質との複合体形成を阻害することにより、ウイルスの増殖を阻害できる新たな抗ウイルス薬の開発が期待されます。今後は、ウイルス由来のRNA合成酵素と宿主由来の翻訳因子との複合体が、ウイルスゲノムRNAを伸長合成していく様子をとらえたエックス線結晶構造解析と機能解析を行い、ウイルスゲノムRNAの複製・転写における翻訳因子の詳細な動的反応の分子的基盤を明らかにしていきたいと考えています。



Qβウイルス由来のRNA合成酵素、β-サブユニット（緑）と翻訳因子EF-Tu（赤）、EF-Ts（青）との複合体の構造