

## tRNA<sup>Ile2</sup> アグマチニル化反応の構造的基盤 Structural basis for tRNA<sup>Ile2</sup> agmatinylation

大澤拓生、沼田倫征  
産総研・バイオメディカル

古細菌においてイソロイシンコドンの1つであるAUAは、アンチコドンにCAUをもつ tRNA(tRNA<sup>Ile2</sup>)によって解読される。このアンチコドンの第一塩基であるシチジン(C34)はポリアミンであるアグマチンによって修飾を受けており、生体内では 2-アグマチニルシチジン(agm<sup>2</sup>C)の形で存在している。この修飾は、翻訳過程におけるコドン-アンチコドンの誤った塩基対形成を阻害し、正しいタンパク質合成を保証する上で非常に重要である。

Agm<sup>2</sup>C 合成は TiaS (tRNA<sup>Ile</sup>-agm<sup>2</sup>C synthetase) と呼ばれる酵素によって ATP 依存的に行われる。この反応過程で、C34 はリン酸化により一旦活性化されることが報告されている。しかしながら、TiaS には既知の ATP 結合モチーフが存在せず、また、一次構造上相同性のあるタンパク質も存在しないことから修飾反応を触媒する仕組みは全く理解されていなかった。そこで我々は、TiaS-tRNA<sup>Ile2</sup>-ATP 三者複合体、TiaS-tRNA<sup>Ile2</sup>-ATP アナログ-アグマチン四者複合体の構造機能解析を通して、tRNA<sup>Ile2</sup> にアグマチンが導入される仕組みの解明を試みた。

構造解析の結果、TiaS は 4 つのドメインから構成され、その中の 1 つのドメインに ATP が結合していることが明らかとなった。三者複合体の結晶構造中では、C34 は ATP  $\gamma$  リン酸から 10Å 離れたポケットに結合していた。一方で、アグマチンを含む四者複合体構造中では、三者複合体において C34 が結合していた場所にアグマチンが結合し、C34 が  $\gamma$  リン酸から 3Å の距離に位置していた。この結果は、アグマチンの TiaS への結合の有無が C34 リン酸化中間体生成を制御していることを示している。即ち、アグマチン非存在下では、リン酸化 C34 をもつ tRNA<sup>Ile2</sup> が細胞内に蓄積するのを防ぐため、C34 をリン酸化が起きない場所にトラップしておく仕組みが TiaS に存在することを示唆している。このようなメカニズムは他の tRNA 修飾酵素では報告されておらず、本研究は tRNA 修飾における新規の知見を与えるものである。