

## 地球大気の酸化的環境への適応: 酵素の指向分子進化

## Adaptation to Earth's atmosphere under oxidizing conditions: Directed molecular evolution of an enzyme

# 永原 則之 [1]

# Noriyuki Nagahara[1]

[1] 日医大・環境医学

[1] Environ. Med., Nippon Med. Sch.

メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (MST, [EC.2.8.1.2]) はロダネーゼファミリーの一員であり、システインの分解経路において、メルカプトピルビン酸からピルビン酸への反応を触媒する。原核生物から真核生物まで広く存在し、哺乳類の細胞には細胞質とミトコンドリアに同じ分子が分布する。原始的なロダネーゼ (TST, [EC.2.8.1.1]) がこのファミリーの先駆分子であり、重複や確率的変異を繰り返して分子進化を遂げたと考えられている。

また、ラット酵素はレドックス分子が関与して2量体(不活性型)と単量体(活性型)との平衡があり、2量体は酵素の表面に露出したシステイン残基同士によるジスルフィド結合を介して形成される (Nagahara and Sawada, 2006, *Curr Med Chem*, 13: 1219-1230; Nagahara *et al.*, 2007, *J Biol Chem*, 282: 1561-1569)。さらにこの結合がチオレドキシン特異的なレドックス作動性分子スイッチであることを明らかにした。MSTは酸化状態で2量体が形成されて不活性型になりシステイン分解が低下する。その結果、還元分子が増加して細胞は還元状態に復帰する。その後、チオレドキシン特異的にジスルフィド結合が解離して、MSTが活性型になる。さらにロダネーゼファミリーの活性部位はシステイン残基であり、ラットMSTのシステイン残基は容易に酸化されて通常よりレドックスポテンシャルの低いスルフェン酸が形成され、活性は阻害される。またチオレドキシン特異的に還元されて活性が回復する (Nagahara and Katayama, 2005, *J Biol Chem*, 14: 34569-34576)。すなわちMSTは細胞内のレドックス平衡維持をおこなう酸化ストレスの防御因子である。

この分子スイッチを形成するシステイン残基は原核生物には見られず、真核生物では植物と魚類を除き、真菌の一部、昆虫、鳥類、哺乳類において保存されている。地球大気が還元的状態で発生、分化した原核生物や真確生物のうち植物にはこのシステイン残基(分子スイッチ)は認められず、急激に酸素濃度が増加する過程(酸化的状態)で発生、分化した真菌の一部、昆虫、鳥類、哺乳類ではシステイン残基に置換され、保存されている。魚類は水棲生物で酸化ストレスにさらされる危険性が低いために、受け継いだアミノ酸残基が保存されていると考える。分子スイッチを形成するシステイン残基のコドンの3つの塩基はすべて置換していた。その後単独の塩基置換はあるが、システイン残基は保存されている。これらの事実は地球大気が酸化的状態へ移行する過程で、MSTの指向分子進化としてシステイン残基への置換が起こり、レドックス制御作用や酸化ストレスの防御作用という新たな多様性を獲得したことを示唆する。