

生物の活性酸素除去の新たな反応機構

超原子価化合物を天然物から発見



中村 努

なかむら つとむ

nakamura-t@aist.go.jp

セルエンジニアリング研究部門
細胞分子機能研究グループ

主任研究員

(関西センター)

生命の歴史に着目すると、生体高分子機能の思わぬメカニズムを発見することがあります。抗酸化タンパク質においても独特の反応がみられ、生化学と有機化学のつながりを再発見するに至りました。このような観点からタンパク質の機能を追究し、その利用を目指しています。

関連情報：

● 共同研究者

井上 豪 (大阪大学大学院)

● 参考文献

Nakamura, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 6238-6242 (2008)

Nakamura, T. et al., *Proteins* 62, 822-826 (2006)

Nakamura, T. et al., *Acta Crystallogr. F* 61, 323-325 (2005)

Jeon, S.J. and Ishikawa, K., *J. Biol. Chem.* 278, 24174-24180 (2003)

● プレス発表

2008年4月22日「生物の活性酸素を除去する新たなしくみを発見」

古細菌の抗酸化タンパク質

酸素は呼吸などの生命活動に必要ですが、紫外線照射や酸素呼吸の副反応によって、活性酸素という強力な酸化作用をもった物質にもなります。活性酸素による細胞へのダメージは酸化ストレスと呼ばれ、ガン、糖尿病、動脈硬化、アルツハイマー病などの疾患や老化に関わるといわれています。それに対して、生物は抗酸化タンパク質の働きによって活性酸素を除去し、細胞を守っています。

地球上に生命が誕生したとき、大気中に酸素は蓄積されていませんでした。しかし酸素が蓄積されてくると、活性酸素による障害の除去が生存のための必須条件となりました。原始生命が活性酸素除去という生理機能を獲得したとき、その生理機能はどのようなメカニズムで作用していたのでしょうか。この問題に取り組むには、古細菌の抗酸化タンパク質は有効な研究材料です。なぜなら、古細菌は、遺伝子研究から、現存の生物では生命の起源に最も近いと考えられているからです。

チオール基の酸化のメカニズム

私たちは、タンパク質のX線結晶解析の手法を用い、超好熱性古細菌 *Aeropyrum pernix* で活性酸素の一種、過酸化水素を水に還元する抗酸化タンパク質ペルオキシレドキシン (Peroxiredoxin) (以下「Prx」、図1) の立体構造を明らかにし、反応の進行にともなう構造変化を追跡しました。

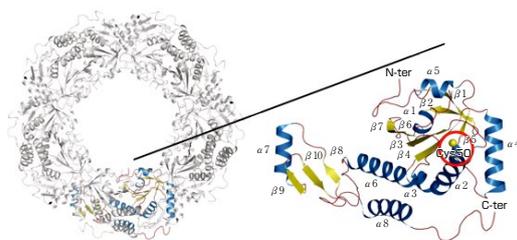


図1 *Aeropyrum pernix* 由来ペルオキシレドキシンの立体構造
システイン残基 (Cys50) が抗酸化作用の中心

Prxによる過酸化水素の還元は、システイン残基のチオール基が過酸化水素で酸化されることによって進行します。一般に、タンパク質のチオール基の酸化はシステインスルフェン酸を中間体として起こります(図2a)。しかし古細菌のPrxでは、システイン残基と近傍にあるヒスチジン残基により形成されるスルフラン誘導体を反応中間体とすることが明らかになりました(図2b)。これは酸化反応中間体のX線結晶解析により、スルフラン誘導体と合致する分子構造が観測されたことにより結論づけられたものです。

このスルフランは配位子4個と価電子10個をもつ超原子価化合物の一種です。超原子価化合物はさまざまな有機化学反応に利用される反応剤として知られていますが、これまでに確認されたものはすべて化学合成によって得られたもので、天然物から見つかったことはありませんでした。この発見は、今まで人工物としてのみ認識され利用されてきた超原子価化合物が、実は生物によっても利用されていたことを初めて示すものです。

今後の展開

今回発見した新たな反応機構は、酸化ストレスによるガン化や老化をターゲットとした医療技術への応用が期待できます。また、硫黄原子の酸化反応に新たな手法を与えることで新規有機化学合成法の開発にも寄与すると考えています。今後は、これらの医療・産業応用についてさらに研究を進めていきます。

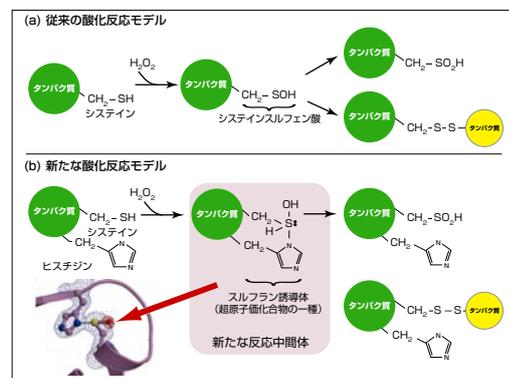


図2 チオール基の酸化反応機構
新たに超原子価化合物を経る酸化反応メカニズムを発見