

## ユビキチン修飾系の起源はRNAの硫黄修飾系？

鳴 直樹

tRNAはタンパク質合成においてmRNAのコドンとアミノ酸を結びつけるアダプター分子である。tRNAには90種類以上もの転写後修飾塩基が存在し、全塩基の約1割が修飾塩基である。修飾の形態はメチル化、アセチル化、硫黄化、アミノ酸付加、糖付加などと実に多様であるが、なかでも硫黄修飾塩基はすべての生物種でコドン認識や立体構造の安定化などの役割を担っている<sup>1)</sup>。近年、硫黄修飾塩基の生合成機構の解明が急速に進んだ。真核生物ユビキチンに類似したタンパク質が硫黄原子の供与体となることがこの生合成経路の際立った特徴である。このユビキチン類似分子はタンパク質の翻訳後修飾因子としても働く。ユビキチン化は真核生物の主要なタンパク質機能の制御機構であり、ユビキチン化されたタンパク質がタンパク質分解酵素複合体プロテアソームにより分解されることはよく知られている。原核生物にはユビキチン化に類似した仕組みはないと長年考えられていたが、意外な進化的起源が明らかになった。

硫黄修飾塩基2-チオウリジンはtRNAのアンチコドンとT-ループにある(図1左)<sup>1)</sup>。アンチコドン34位の修飾はmRNAのコドン認識を適切に制御し、正確なタンパク質合成に寄与している。グルタミン酸、グルタミン、リジンのtRNAの34位は、5-メチル-2-チオウリジン誘導体(図1右上)へ修飾される。この修飾塩基では、かさ高い2-チオ基と2'-水酸基の立体障害によりC3'-endo型が安定化される。これによりアンチコドンの修飾Uはコドン3文字目のA・Gとの対合を強め、C・Uと対合するのを防ぎ、正確な2-コドンボックスの解読が実現される。また通常、すべてのtRNA種のT-ループの54位は5-メチルウリジンであるが、一部の好熱性細菌ではさらに硫黄化され、5-メチル-2-チオウリジンとなる。この修飾塩基もC3'-endo型が安定であるので、T-ループとD-ループが会合する領域の2本鎖構造が安定化されるため、好熱性細菌の高温環境下での生育を可能にしている。

硫黄修飾塩基の生合成経路では、硫黄キャリアタンパク質TtuB(好熱性真正細菌<sup>2)</sup>/SAMP2(古細菌<sup>3)</sup>/Urm1(真核生物<sup>4)</sup>)が反応性の高い活性化硫黄を結合し、この硫黄がRNA修飾酵素により前駆体tRNAに導入される。また硫黄キャリアタンパク質は真核生物ユビキチンに似た構造(図1右下)をとり、ユビキチン化と類似した反応により多数の標的に結合していることが報告された<sup>3,5,6)</sup>。硫黄修飾塩基の生合成因子群も翻訳後修飾されており、翻訳後修飾によりtRNA硫黄化反応が制御されている可能性が高い。

真正細菌ではユビキチンやE1酵素に類似したタンパク質がチアミンやモリブデン補酵素といった硫黄を含む

補酵素の生合成に関与していることが1990年代から知られていた<sup>7)</sup>。ユビキチン類似分子はE1類似酵素によってアデニル化された後に、活性化硫黄を結合し硫黄の供与体として働く。その構造と反応機構の類似性から、これらは真核生物ユビキチン系の祖先系であると考えられた。ほとんどの真正細菌や古細菌のゲノムには、ユビキチンやE1酵素に類似したタンパク質遺伝子がコードされていることも知られていたが、これらの原核生物のユビキチン類似分子は硫黄キャリアとしてのみ働き、翻訳後修飾分子ではないと思われていた。ところが硫黄キャリアと翻訳後修飾の両方に機能するTtuB/SAMP2/Urm1という分子の発見によりこの予想は覆された。

硫黄化合物の生合成のために活性化(アデニル化)されたユビキチン類似分子は、あるとき偶然周囲のタンパク質と反応し共有結合してしまったと考えられる。セルフレギュレーションが制御機能の第一歩であろう。この偶然の産物が次第に“分子タグ”として制御のために使われるようになったと考えられる。さらに標的タンパク質を厳密に認識するE2/E3酵素を獲得することによって、真核生物の高度なユビキチンシステムへと発展したと考えられる。また原核生物における転写・翻訳制御とはまったく別のタンパク質機能調節機構の発見は大きな可能性を秘めている。病原菌や有用物質生産菌を解析し、修飾機構の阻害・促進を試みることにより、抗生剤の開発、物質生産菌の改良への応用も可能になるだろう。

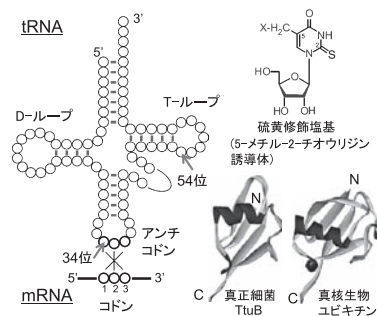


図1. 硫黄修飾塩基の構造と生合成に関与するタンパク質。存在する位置(左)、化学構造(右上)、硫黄キャリアTtuBとユビキチンの類似性(右下)。

- 1) Björk, G. R.: tRNA, ASM press (1995).
- 2) Shigi, N. et al.: EMBO J., 27, 3267 (2008).
- 3) Humbard, M. A. et al.: Nature, 463, 54 (2010).
- 4) Leidel, S. et al.: Nature, 458, 228 (2009).
- 5) Shigi, N.: J. Biol. Chem., 287, 17568 (2012).
- 6) Furukawa, K. et al.: J. Biol. Chem., 275, 7462 (2000).
- 7) Schindelin, H. et al.: Adv. Protein. Chem., 58, 47 (2001).