

## シャペロニンと生物進化

秀瀬 涼太

生物は常に温度、光、乾燥、重金属を含む有害物質などによる環境ストレスを受けている。そのようなストレス環境下では生命活動に必須なタンパク質は変性しやすくなるため、生物はストレス応答性のタンパク質を発現することによりタンパク質の変性を防いでいる。ストレス環境下において、生物はheat shock protein (HSP) と呼ばれるシャペロンタンパク質群を通常の状態より多く発現することで、環境に適応して細胞内恒常性を維持している。シャペロンタンパク質の中でも、HSP60ファミリーに属するもの(GroEL, HSP60など)はシャペロニンと呼ばれ、変性したタンパク質や、新たに合成された未成熟タンパク質のフォールディングを促進する。シャペロニンはバクテリア、アーキア、ユーカリアのあらゆる生物に分布しており、その構造的な特徴から2つのグループに分類される<sup>1)</sup>。バクテリアやミトコンドリア、クロロプラストに見られるGroup Iのシャペロニンは、2つの重なり合ったホモ7量体のリングを形成するタンパク質(GroEL, HSP60)と別のホモ7量体を形成するタンパク質(GroES, HSP10)から成り、GroEL (HSP60)複合体のリングにGroES (HSP10)複合体で蓋をした円柱の籠のような構造を持つ。一方、アーキアやユーカリアの細胞質に見られるGroup IIのシャペロニンは、2つのホモ8量体から成るリングが重なりあった球体の籠のような構造を持ち、複合体のそれぞれのサブユニットの機能領域が自身のリングに蓋をしている。シャペロニンが基質タンパク質をフォールディングする作用機序はGroup IとGroup IIの間で異なるが、基質タンパク質をシャペロニンの籠の中に閉じ込め、籠の内部で基質タンパク質のフォールディングを促進するという点は両者で共通している<sup>1)</sup>。

近年、シャペロニンと進化の関係性を示す興味深い研究成果がTokurikiらによって報告された<sup>2)</sup>。彼らは大腸菌GroEL/GroESの基質タンパク質にランダムに変異を導入し、GroEL/GroES過剰発現下と非発現下での変異タンパク質の安定性を比較した。その結果、GroEL/GroES過剰発現下において、不安定化した変異タンパク質のフォールディングが促進されることが明らかとなった。さらに、不安定化した変異タンパク質への変異導入を繰り返すと、GroEL/GroES依存的な安定性の向上が認められなくなった。これらの結果は、シャペロニンが不安定化した変異タンパク質の機能発現を促すことで、さらなる変異で生成する安定なタンパク質を生む機会を与えている可能性を示唆している。彼らはタンパク質が安定であるということはタンパク質が進化する上では束縛であるために、シャペロニンがその束縛からタンパク質を解放し、タンパク質の多様性を生み出すと共に進化を促していると述べている。

このようにシャペロニンにより基質タンパク質の進化が促されていることが明らかとなった一方で、シャペロニン自体を進化させて環境に適応していった例が

Fujiwaraらによって報告された<sup>3)</sup>。超好熱性アーキア*Thermococcus kodakarensis*は60°Cから100°Cまでの温度で生育することができ、この生育温度領域の広さが他の超好熱性アーキアには見られない特徴の一つである。彼らはこの特性を解明するために、*T. kodakarensis*に存在するGroup IIの2つのシャペロニンCpkAとCpkBに着目した。シャペロニンの温度依存的な発現パターンを調べたところ、CpkAは60°Cで発現誘導されていたのに対し、CpkBは93°Cで発現誘導されていた。さらに、CpkA, CpkBの機能欠損株を作成し、野生株とそれら欠損株の生育の比較を行った結果、CpkA欠損株は60°Cで生育欠損が生じた一方で、CpkB欠損株は93°Cで生育欠損が生じた。*T. kodakarensis*以外の超好熱性アーキアは高温域で機能するCpkBを有しているが、CpkAは有していない。これらの結果は、*T. kodakarensis*がCpkAを進化の過程で獲得したことが、幅広い温度域での生育を可能にしたことを示唆している。

最近になって新たなシャペロニンのグループであるGroup IIIのシャペロニンがバクテリア*Carboxydotherrmus hydrogenoformans*に見いだされた<sup>4)</sup>。これは、Group IIのシャペロニンと構造的に類似しているため、進化の過程でアーキアからの遺伝子の水平伝播により獲得したのではないかと推測されている。なお、*C. hydrogenoformans*はGroup IとGroup IIIに属する2つのシャペロニンを有している。また、常温性アーキア*Methanosarcina mazei*はGroup IとGroup IIに属する2つのシャペロニンを有している<sup>5)</sup>。これは、あるタンパク質遺伝子を水平伝播によって他の界の生物から獲得した際に、そのタンパク質のフォールディングを促進するためのシャペロニン遺伝子を同時に獲得したためであると考えられている。

シャペロニンは基質タンパク質の進化に連動して進化しているのか？ それとも、シャペロニンの多様性の獲得が基質タンパク質の進化を促したのか？ いずれにしてもシャペロニンとその基質タンパク質は密接な関係を持って進化していったことは間違いない。近年、シャペロニンの基質タンパク質の同定が精力的に行われている。さまざまなグループのシャペロニンの基質タンパク質を同定することで、個々のシャペロニンの基質タンパク質群の構造的な特徴を明らかにできるため、それらシャペロニンの個々の特性を比較することができる。今後の展開に期待したい。

- 1) Yébenes, H. *et al.*: *Trends Biochem. Sci.*, **36**, 424 (2011).
- 2) Tokuriki, N. *et al.*: *Nature*, **459**, 668 (2009).
- 3) Fujiwara, S. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 7306 (2008).
- 4) Techtmann, S. M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 20269 (2010).
- 5) Hirtreiter, A. M. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **74**, 1152 (2009).