

## 硫黄の有効活用のために働く酵素たち

黒木 勝久

有機生命体である人間は、炭素、水素、酸素、窒素、リン、そして硫黄などさまざまな元素により構成されている。三大栄養素である炭水化物・脂質・アミノ酸の主要構成元素である炭素・水素・酸素とは異なり、生体存在比率が0.1%程度の硫黄が生体内でどのように有効利用されているかを学ぶ機会は少ないと思う。硫黄原子は多くの最外殻電子をもち、多様な酸化数および結合様式を取ることができ、求電子試薬としても求核試薬としても振る舞うことができる原子である。生体内では、0.1%程度でしか存在しないこの硫黄原子を有効活用すべく、さまざまな酵素が働いている。

哺乳動物の主な硫黄源は、含硫アミノ酸（メチオニン（Met）とシステイン（Cys））および硫酸イオン（ $\text{SO}_4^{2-}$ ）である。食品中のタンパク質に含まれる含硫アミノ酸（MetやCys）はペプシンなどの消化酵素の働きで遊離し、アミノ酸トランスポーターを介して生体内に取り込まれる。Metは、タンパク質翻訳の開始アミノ酸として非常に重要である。Cysは反応性の高いチオール基（-SH）を有していることからタンパク質の立体構造安定化や酵素の触媒残基として機能している。Metは哺乳動物において必須アミノ酸であるのに対し、このCysは生体内でMetから生合成される。この生合成には、5種類の酵素が動員されており、メチオニントランスアデニラーゼによるメチオニンへのアデノシン転移反応から始まり、合成されたS-アデノシルメチオニン（AdoMet）はメチル基転移酵素の働きによりS-アデノシルホモシステインへと変換され、最終的にはCysへと変換される。実は、このMetからのCys合成過程はマルチファンクショナル（多機能）な経路である。初期反応で生み出されるAdoMetは、非常に反応性の高いメチルスルホニウム結合状態（ $\text{H}_3\text{C}-\text{S}^+=$ ）となる硫黄原子を有しており、哺乳動物においては生体内唯一のメチル基供与体となっている。この活性化されたメチル基は、DNAメチル基転移酵素やタンパク質O-メチル基転移酵素、カテコールO-メチル基転移酵素などの働きにより、DNAやタンパク質、カテコール物質のメチル化に利用されている。それぞれのメチル基転移反応は、生理機能調節に非常に重要な反応となっている<sup>1,2)</sup>。このように硫黄の性質を上手く利用してメチル基付加という生物にとって重要な反応を実現させている酵素がある。

Cysは、タンパク質の構成成分としてだけでなく、細胞内の酸化還元状態を維持するグルタチオン（ $\gamma$ -グルタミルシステニルグリシン）の主要構成物質としても重要な機能を有する。 $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素により、Cysはグルタミンと結合し、続くグルタチオン合成酵素によりグリシンが繋がれ、グルタチオンとなる。こうしてできたグルタチオンは、化学的もしくはグルタチオンペルオキシダーゼといった酵素的反応により、

Cys上のチオール基を介して対象物質（過酸化水素水などの活性酸素種）を還元する。それだけでなく、グルタチオン転移酵素と呼ばれる酵素群によって、グルタチオンは毒性の強いエポキシドやハロゲン化合物へ転移され、毒性化合物の水溶性を上げて排出するほか、ステロイドホルモンの生合成などにも利用されている<sup>3)</sup>。

MetやCysといった含硫アミノ酸の硫黄原子は、その代謝経路の途中で硫酸イオンへと代謝される。この硫酸イオンは元々自然界に豊富に含まれるイオンであり、海水中のイオンの約30%を占め、摂取した食品に含まれる硫酸イオンは、硫酸イオントランスポーターによって細胞内に取り込まれる。この硫酸イオンは、さまざまな生理機能調節に重要であるほか、胎児や幼児の臓器発達に必要な不可欠なものであることも最近明らかになりつつある<sup>4)</sup>。しかしながら、哺乳動物はこの硫酸イオンを直接利用することはできない。そこで、硫酸イオンを利用可能にするため、ATP-スルフィラーゼ活性とアデノシン-5'-ホスホ硫酸キナーゼ活性を有する3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸（PAPS）合成酵素が2分子のATPを利用して生体内唯一の硫酸供与体であるPAPSへと変換する。この活性化された硫酸の硫黄原子は、反応性の高いリン酸-硫酸結合状態となっており、求核置換反応の求電子試薬としてふるまう。このスルホン基（ $-\text{SO}_3^-$ ）は、細胞質硫酸転移酵素やタンパク質チロシン硫酸転移酵素、糖鎖硫酸転移酵素群（ヘパラン硫酸O-硫酸転移酵素やコンドロイチン硫酸転移酵素など）などの働きにより、カテコール物質やステロイド化合物といった低分子生理活性物質、タンパク質チロシン残基、そして多糖類（グルコサミノグルカン）などに転移される。この硫酸基転移反応もまた、さまざまな生理機能調節に重要な反応である<sup>5)</sup>。

このように、生体内における硫黄原子は化学的反応性に富む原子として振る舞い、いくつもの酵素が生命活動に役立てるべく働いている。最後に、人間を始めとした哺乳動物は、硫黄原子を異化し（アミノ酸の硫黄を無機硫酸イオンにすること）、有効活用することに長けた生物である。一方、哺乳動物は硫黄原子を同化（無機硫酸イオンから含硫アミノ酸を生合成すること）してくれる植物や細菌なしでは成り立たない生物であることもまた、興味深いものである。

- 1) Bestor, T. H.: *Hum. Mol. Genet.*, **9**, 2395 (2000).
- 2) Craddock, N. et al.: *Mol. Psychiatry*, **11**, 446 (2006).
- 3) Hayes, J. D.: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **45**, 51 (2005).
- 4) Dawson, P. A.: *Reproduction*, **146**, R81 (2013).
- 5) Bojarová, P. and Williams, S. J.: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **12**, 573 (2008).