

イノシトールリン脂質生合成経路の革新

森井 宏幸

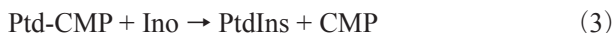
真核生物には、膜リン脂質のホスファチジルイノシトール(PtdIns)が広く存在している。その生合成経路は、理由があって進化の過程で革新が起こったようである。

真核生物では、PtdInsのリン酸化代謝物である7種のホスホイノシチドがPtdInsのリン酸化と脱リン酸化酵素の厳密な制御を受けて膜中に合成される。これらの脂質には、セカンドメッセンジャーの前駆体、物質輸送と膜変形、細胞骨格制御、細胞シグナル伝達経路の制御などのたくさんの重要な機能がある¹⁾。これらのホスホイノシチドの中で、発見がもっとも遅かったホスファチジルイノシトール-3,5-二リン酸(PtdIns(3,5)P₂)についても、たくさんの重要な生理機能が認識されてきた²⁾。

真核生物とは異なり、PtdInsを持つ細菌は、結核菌などを含む放線菌目(order)の細菌に限られている。アーキアではPtdInsと脂溶性部分の骨格構造は異なるが、同じイノシトールリン脂質を高度好塩菌以外の多くのアーキアが持っている。近年、細菌とアーキアのイノシトールリン脂質の極性基付加の生合成経路が真核生物のものとは異なる事が明らかになった³⁾。細菌のPtdInsの生合成経路は以下の(1)(2)式ようになる。



ホスファチジル-シチジナーリン酸(Ptd-CMP)(=CDP-ジアシルグリセロール)とイノシトール3リン酸(Ino3P)からホスファチジルイノシトール-3-リン酸(PtdIns3P)が生成し、その後リン酸が取れてPtdInsが生成する。アーキアの場合も同様の機構でイノシトールリン脂質が生合成される。一方、真核生物では下の(3)式のように遊離のイノシトール(Ino)がPtd-CMPと反応して直接PtdInsができる。



イノシトールリン脂質の生合成経路が真核生物と細菌・アーキアとで異なる事は、生物の進化と脂質の機能の二つの観点から注目された。まず進化的に見て、細菌・アーキアのイノシトールリン脂質の極性基が付加する過程は他のセリンまたはグリセロールを含むリン脂質の生合成経路と類似している。合成過程で反応する極性基の前駆体はすべて陰電荷を持つ。セリンはカルボキシル基、グリセロールとイノシトールはリン酸基がついた状態で

反応する。真核生物に比べてより進化の源流に近い細菌やアーキアにおいて、これらの反応により膜脂質を合成する事は、陽電荷を持つパイライト表面に化合物が結合して化学進化したとする表面代謝説⁴⁾と矛盾しない。真核生物の場合、表面代謝の必要がなくなった進化の後半にできた経路なので遊離のイノシトールを利用する経路を開発した可能性が考えられる⁵⁾。機能については、細菌ではPtdIns3PはPtdInsの生合成過程の中間体にすぎないが、真核生物にとってPtdIns3Pは必要に応じてPtdInsをリン酸化して生合成する重要なホスホイノシチドの一つであり、エンドソームの融合に関与する。面白い例として、結核菌のマクロファージ内での殺菌抵抗性機序の一つがある。真核生物は、マクロファージ内で異物を分解除去するためにファゴソームとリソソームを融合してファゴリソソームを形成する。ファゴリソソーム形成にはPtdIns3Pがファゴソーム膜上に存在する必要がある。結核菌はマクロファージ内に侵入した後、真核生物が合成したPtdIns3Pに対して脱リン酸化酵素を分泌しファゴリソソームの形成を抑制し自らが分解されないようにする⁶⁾。この酵素反応は、結核菌が自分の膜脂質PtdInsを生合成するときの反応((2)式)と同じで、用いられる酵素も同じだと思われる。

細菌・アーキアで報告されたイノシトールリン脂質の生合成経路は、ホスホイノシチドの研究者に大きな驚きを与えた²⁾。反応式(1)の酵素と反応式(3)の酵素にはhomologyがあるので、真核生物のPtdIns生合成経路は、細菌・アーキアから引き継いだ後に変化した、と考えられる。ここで、PtdIns生合成過程の中間体ではなくなったPtdIns3Pを、真核生物は生理機能の調節に利用できるようになった。さらにPtdIns3Pがリン酸化されると、最初に述べたPtdIns(3,5)P₂など計3種のホスホイノシチドが生成する。真核生物は細菌のPtdIns生合成経路を革新し、7種類のPtdInsリン酸化物による多様な生理調節機能を発展させたと考えられる。

- 1) <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/> ホスファチジルイノシトール
- 2) Michell, R. H.: *FEBS J.*, **280**, 6281 (2013).
- 3) Morii, H. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Co.*, **443**, 86 (2014).
- 4) Wächtershäuser, G.: *Microbiol. Rev.*, **52**, 452 (1988).
- 5) Koga, Y.: *J. Mol. Evol.*, **78**, 234 (2014).
- 6) 河村伊久雄: 結核, **85**, 539 (2010).