

ヘムを活性中心とするセンサータンパク質による選択的気体分子認識機構

○ 青野重利、吉岡資郎、吉村英哲、西村宗十、稲垣さや香

(自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター)

aono@ims.ac.jp

近年、気体分子が生理的なシグナル分子として機能し、さまざまな生理機能の制御に関与していることが報告され、多くの研究者の注目を集めている。気体分子がシグナル分子として機能するためには、そのレセプター（センサー）タンパク質が必要不可欠である。単純タンパク質は、基本的には気体分子と相互作用することは無いため、気体分子センサータンパク質として機能することはできない。したがって、気体分子センサータンパク質は気体分子と相互作用可能な何らかの補欠分子族を有している。これまでに報告されている気体分子センサータンパク質は、ほとんどの場合、ヘムをセンサー活性中心として利用している。表1に示した気体分子センサータンパク質は、いずれもヘムという共通の活性中心を有しているにも関わらず、それぞれの生理的なエフェクターである気体分子を他の気体分子とは区別し、選択的に認識している。しかし、その選択的気体分子認識機構については不明な点が多く残されている。そこで本研究では、酸素センサーおよび一酸化炭素センサーとして機能する HemAT、CooA を対象とし、これらによる酸素および一酸化炭素の選択的認識機構の解明を目的として研究を行った。

表1 代表的な気体分子センサータンパク質

センサータンパク質	エフェクター分子	機能
sGC	NO	グアニル酸シクラーゼ(二次メッセンジャー産生)
CooA	CO	転写調節因子(転写制御)
NPAS2	CO	転写調節因子(転写制御)
FixL	O ₂	センサーキナーゼ(二成分情報伝達系)
DOS	O ₂ / redox	ホスホジエステラーゼ(二次メッセンジャー産生)
HemAT	O ₂	シグナルトランスデューサー(走化性制御)

1. CO センサータンパク質、CooA

当研究室では光合成細菌由来、および好熱性 CO 酸化細菌由来の CooA(それぞれ、Rr-CooA、Ch-CooA と表記する) を対象として研究を進めてきた。これまでの研究で、Rr-CooA と Ch-CooA は下記のような共通する性質(機能発現に必須と考えられる性質)を有していることが明らかとなった。

- (1) 活性型、不活性(休止)型いずれの場合にも、分子中のヘムは6配位低スピ

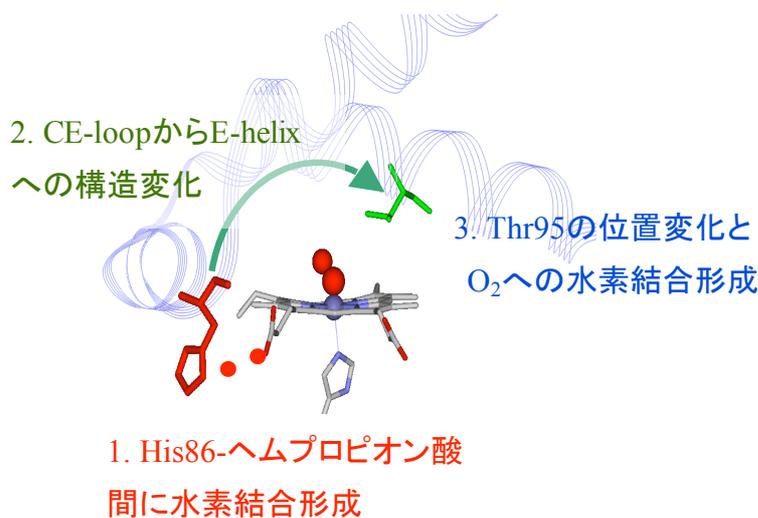
ン構造を有している。

- (2) 不活性型 CooA 中のヘムには、N 末端 (Rr-CooA の場合は Pro、Ch-CooA の場合は N 末端 α アミノ基) が配位している。
- (3) CO がヘムに配位した N 末端と交換することで、His と CO を軸配位子とする活性型 (CO 結合型) CooA が生成する。

上記のような性質は、CooA による CO の選択的認識に重要な役割を果たしている。すなわち、休止型ヘムが安定な 6 配位構造をとっていることで、強い配位能を有する CO、NO 以外の外部配位子は CooA に配位できない。酸素は CooA 中のヘムに配位することはなく、自動酸化反応が速やかに進行する。NO と CO の識別には、NO 結合型および CO 結合型ヘムの配位構造の違いを利用している。すなわち、CO 結合型 CooA 中のヘムは His と CO が軸配位した 6 配位構造を有しているのに対し、NO 結合型では近位 His がヘムから解離し、5 配位ニトロシルヘムが生成する。このようなヘム配位構造の違いが分子構造の違いをもたらし、その結果、CO 結合型でのみ CooA の活性が発現するように制御されている。

2. 酸素センサータンパク質、HemAT

HemAT 中のヘムは休止状態において 5 配位構造を有しており、酸素、CO、NO いずれも配位可能である。したがって HemAT では、CooA のようにヘムの配位構造の違いを利用してエフェクター分子を識別することはできない。野生型および各種変異型 HemAT の共鳴ラマンスペクトルを詳細に検討することにより、HemAT は、ヘムならびにヘムに結合した気体分子とその周囲のアミノ酸側鎖との水素結合を利用して酸素と他の気体分子を識別していることが明らかとなった。すなわち HemAT の場



合、ヘムに酸素が結合した場合のみ、ヘムプロピオン酸と His86 との間に水素結合が形成されることによりヘム周辺 (CE ループ、E ヘリックス) のコンフォメーション変化が誘起される。その結果、ヘム遠位ポケットに存在する Thr95 と酸素の間に特異的水素結合が形成され、これが酸素の選択的認識に重要な役割を果たしている。