

提出日：平成 30 年 5 月 11 日

平成 29 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IRP) の分子構造に基づく機能解析		
研究代表者	氏名	石森 浩一郎	
	所属機関名・部局名	北海道大学・大学院理学研究院	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	栗栖 源嗣		
<p>鉄-ポルフィリン錯体であるヘムは、蛋白質の活性中心として生命に必須で多様な機能を果たしているが、近年、このヘムが生体内のシグナル伝達分子として機能していることが示唆され、その制御系が注目されている。これまで本研究代表者らは、細胞内への鉄の取り込みや鉄貯蔵に関する蛋白質の mRNA における鉄応答要素 (Iron Response Element (IRE)) に結合・解離することで、それらの翻訳の制御を行ない、細胞内鉄量の恒常性を維持する Iron Regulatory Protein 1 (IRP1) が特異的にヘムを結合することを見出した (Ogura et al., <i>J. Inorg. Biochem.</i>, 2018, 168, 238.)。しかし、このヘムを結合した IRP1 に関する構造情報や、その IRE に対するヘムによる結合制御機構については検討されてはいないことから、本研究では、ヘム結合 IRP1 の立体構造を結晶構造解析により明らかにすることで、ヘムを制御分子とした細胞内鉄量の恒常性維持機構の解明を目指した。IRP1 の結晶化には、その凝集を防ぐため IRE 結合部位近傍に位置する 2 カ所の Cys に変異を導入し、この変異体を用いて X 線結晶構造解析を試みたところ、ヘムは IRE 結合部位近傍の陥凹部に結合していることが示され、このヘムの結合により、IRP1 は構造的に IRE と結合できない状態に変化すると考えられた。しかし、この結晶化のための変異部位が、構造解析によって同定したヘム結合部位の近傍にあることから、変異によってヘム結合部位が形成された可能性も想定された。そこで、この変異体に対してヘム滴定を行い、そのヘムの結合当量数を求めたところ、野生型と同様、3 当量のヘムが結合することが示され、これらの変異は IRP1 のヘム結合に対して影響を与えないことが示された。さらに、結晶構造からは 1 か所のヘム結合部位しか同定できず、残りの 2 か所のヘム結合部位に関する情報は得られなかったことから、IRP1 に対して 5 当量までヘムの添加量を増加させて結晶化させたものの、その結晶構造解析からはやはり 1 か所のヘム結合部位しか同定できなかった。今後はさらにヘム過剰量での結晶化条件を探索するとともに、変異を導入していない IRP1 についてもそのヘム結合体の結晶構造解析を試みる。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 30 年 5 月 18 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp