

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 30 日

2020 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○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	栗栖 源嗣		
<p>鉄は生物がエネルギー生産や物質代謝を行うために必須の金属元素であり、細胞内で利用できる鉄量が低下すると、種々の組織において機能不全が誘起される。一方、細胞内に過剰に存在する鉄は遊離して存在し、活性酸素種を産生することにより、細胞内の種々の構成物質に障害を与える。したがって、生物は、細胞内での鉄量を一定に保つ機構を有している。このような細胞内鉄恒常性は、鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IRP) が、細胞内への鉄の取り込みや細胞内での鉄の貯蔵に関わる蛋白質を転写レベルで制御することで維持されている。これまでの本研究代表者らの研究成果から、IRP の相同体である IRP1、IRP2 は、いずれも鉄ポルフィリン錯体であるヘムを特異的に結合 (Ogura, M., et al., <i>J. Inorg. Biochem.</i>, <b>2018</b>, <i>182</i>, 238.) し、このヘム結合により、IRP の結合標的 RNA 配列である鉄応答要素 (Iron Responsive Element: IRE) への結合阻害が誘起されることが明らかとなった (Nishitani, Y., et al., <i>J. Inorg. Biochem.</i>, <b>2019</b>, <i>198</i>, 110726.)。この IRP におけるヘム結合による IRE の結合阻害は、これまでの種々のアミノ酸変異体の分光学的特性の解析から、ヘム制御モチーフ (Heme Regulatory Motif: HRM) とよばれるヘムを制御因子として有する制御蛋白質に特徴的な部位へのヘム結合によると想定されていたが、本共同研究による IRP1 変異体を用いた結晶構造解析からは、HRM 以外の部位へのヘム結合によっても IRE 結合阻害が誘起されることが示唆されてきた。このような HRM 部位以外へのヘム結合は、アミノ酸変異による構造変化によりヘムの結合部位が変化したことや、HRM 部位のヘムに対する親和性が弱いといった要因が考えられることから、本年度の共同研究では、野生型 IRP1 と、これまでより高いヘム濃度下での結晶化を試みた。しかし、本年度はコロナ感染防止のため、受け入れ研究室での十分な結晶化条件の検討を行うことができず、高いヘム濃度下の条件では微結晶を得ることはできたものの、その結晶構造解析の結果からは、これまでに得られているヘム結合部位以外にヘムの電子密度を確認することができなかった。今後は今回、微結晶が得られた条件をもとに、結晶化条件を検討することで、より分解能の高い回折像が得られると期待できる。</p>			