

巨大ヘモグロビンにおける酸素結合による構造変化の伝達機構

沼本修孝^{1,2}, 中川太郎^{2,3}, 喜田昭子⁴, 笹山雄一⁵, 福森義宏², 三木邦夫^{1,6}

(京大院理¹, 金沢大理工研究域², 法政大マイクロ・ナノテクノロジー研究センター³,
京大原子炉⁴, 金沢大環日本海域環境研究センター⁵, 理研播磨/SPring-8⁶)

環形動物の一種である有鬚動物は主に深海底に分布し、口や消化管を退化させており、主に体内の共生細菌によって必要な栄養分を得ている。有鬚動物も血液中に酸素運搬体としてのヘモグロビン (Hb) を有するが、ヒトなどの脊椎動物の Hb に較べて 6 倍もある分子量約 40 万の巨大な Hb 分子が、血液中に直接溶解して存在している。われわれは先に、この巨大 Hb は 4 種のグロビン鎖から構成される球状の 24 量体構造であり、その会合様式は脊椎動物の Hb とはまったく異なっていることを明らかにした⁽¹⁾。また、脊椎動物の Hb では 2,3-bisphosphoglycerate などの有機アニオンや Cl⁻ などによって酸素結合の協同性が増すのに対し、巨大 Hb では Ca²⁺ や Mg²⁺ などの二価カチオンにより協同性が増すことが知られていた。このように脊椎動物の Hb とは全く異なった協同性の分子機構を明らかにするため、われわれは巨大 Hb の Ca²⁺ および Mg²⁺ 存在下での酸素結合型構造と、これら金属イオンの非存在下での一部酸素非結合型構造を、ともに X 線結晶構造解析により 2 Å を超える分解能で決定した。

巨大 Hb を構成する各グロビン鎖は多くのジスルフィド結合によって強固に構造を維持しているが、Ca²⁺ および Mg²⁺ は各グロビン鎖の境界領域でジスルフィド結合のない部位に結合しており、酸素結合型をさらに安定化させていると考えられた。この安定化機構が、協同性増大の要因と思われる。また、一部酸素非結合型では、本来酸素が結合する部位であるヘムポケットを大きくふさぐようにして Val E11 が張り出しており、この側鎖の立体障害によって酸素の結合を阻害していることが考えられた⁽²⁾。

さらに隣接するグロビン鎖間において、ヘムのプロピオン酸を介した構造変化の伝達機構を見出した。一方のグロビン鎖のヘムに酸素が結合すると、ヘムのプロピオン酸の構造が変化し、これが隣のグロビン鎖のヘリックスを移動させ、このヘリックスに配位している (隣の) ヘムが新たに酸素結合に都合の良い配置となることが示された⁽³⁾。この協同性機構は、脊椎動物の Hb をはじめ、他の無脊椎動物 Hb にもみられない巨大 Hb に特有の機構であると考えられる。

(1) Numoto, N. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 14521-14526, 2005.

(2) Numoto, N. *et al.*, *Proteins*, **73**, 113-125, 2008.

(3) Numoto, N. *et al.*, *Biochemistry*, **47**, 11231-11238, 2008.