

グラビア

ヘム結合蛋白質 HBP 23 ,キサンチン脱水素酵素の結晶構造

Crystal Structures of Heme Binding Protein 23 and Xanthine Dehydrogenase

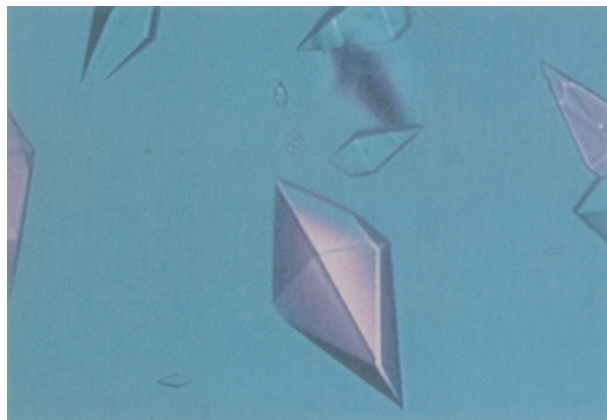
阿部 靖子 岡本 研 西野 武士
日本医科大学学生化学第1教室Yasuko Abe, Ken Okamoto and Takeshi Nishino
Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

図 1

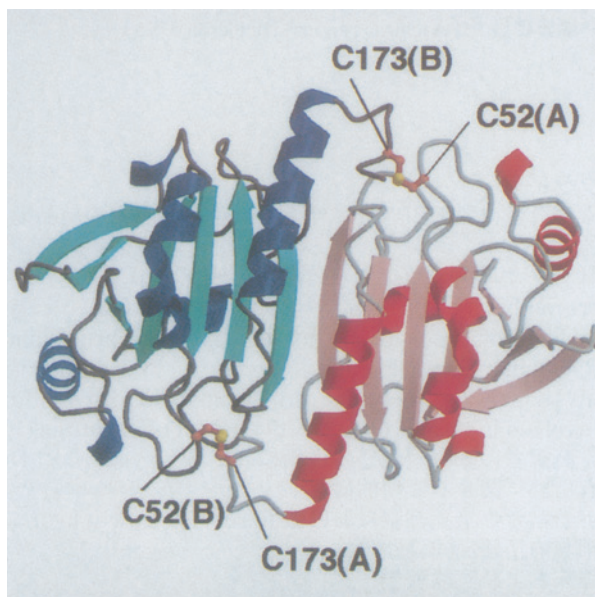


図 2

解説: H_2O_2 , O_2 , NO など活性酸素種は細胞毒であり, ガンなどさまざまな疾患の原因物質とされている. しかし, これら活性酸素種を細胞増殖やアポトーシスなど細胞周期制御や種々の細胞内反応にも利用している. すなわち, 健康な細胞は活性酸素種生成系・消去系間の絶妙なバランスにより維持され, 不均衡が生じると重大な傷害を受ける. H_2O_2 は遷移金属存在下で種々の活性酸素種を発生することから, その消去系は細胞にとって重要である. HBP23 は, 岩原(本学第1内科)らがヘムに高い親和性を有する分子 23,000 の蛋白質としてラット肝臓から抽出し, Heme Binding Protein 23(HBP23)と名付けた peroxiredoxin(Prx, 2-Cys)に属する蛋白質である. 当研究室で結晶化に成功し, 奈良先端大との共同研究によりその三次構造を決定した. Prx は最近注目されている新しいタイプの一類のペルオキシダーゼであり, 細胞分化や免疫反応への関与, 他蛋白質への直接的な相互作用なども示唆されている. H_2O_2 の分解にはシステイン残基が関与する.

図1 HBP23 の結晶. 一辺が約 0.5 m の八面体構造をしている.

図2 HBP23 の立体構造をリボンモデルで表した. サブユニット, 各々のドメインを色分けして描いた. 酸化型酵素は結晶中で 2 量体を形成, 個々のサブユニットは多くの酸化還元酵素でみられるチオレドキシソールドを含んでいる. Cys52, Cys173 は触媒能に関与する. 異なるサブユニットから構成されるジスルフィドが触媒するめずらしい構造である.

文献

1. Iwahara S, Satoh H, Song DX, Webb J, Burlingame AM, Nagae Y, Muller-Eberhard U: Biochemistry 1995; 34: 13398 13406.
2. Hirotsu S, Abe Y, Okada K, Nagahara N, Hori H, Nishino T, Hakoshima T: Proc. Natl Acad Sci USA 1999; 96: 12333 12338.
3. 広津晶子, 阿部靖子, 西野武士, 箱嶋敏雄: 蛋白質核酸酵素 2000; 45: 2463 2474.

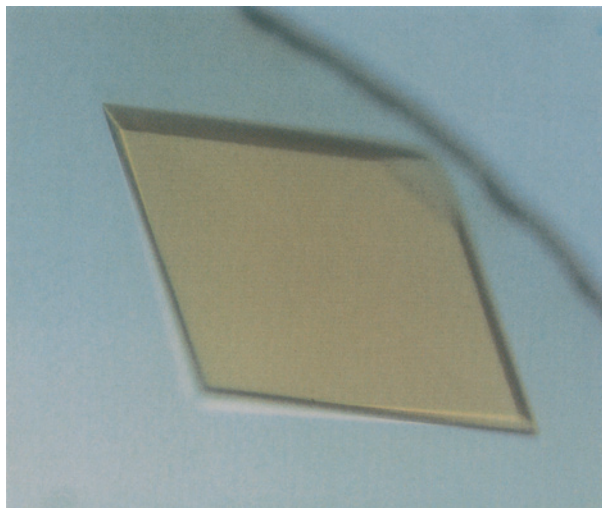


図 3

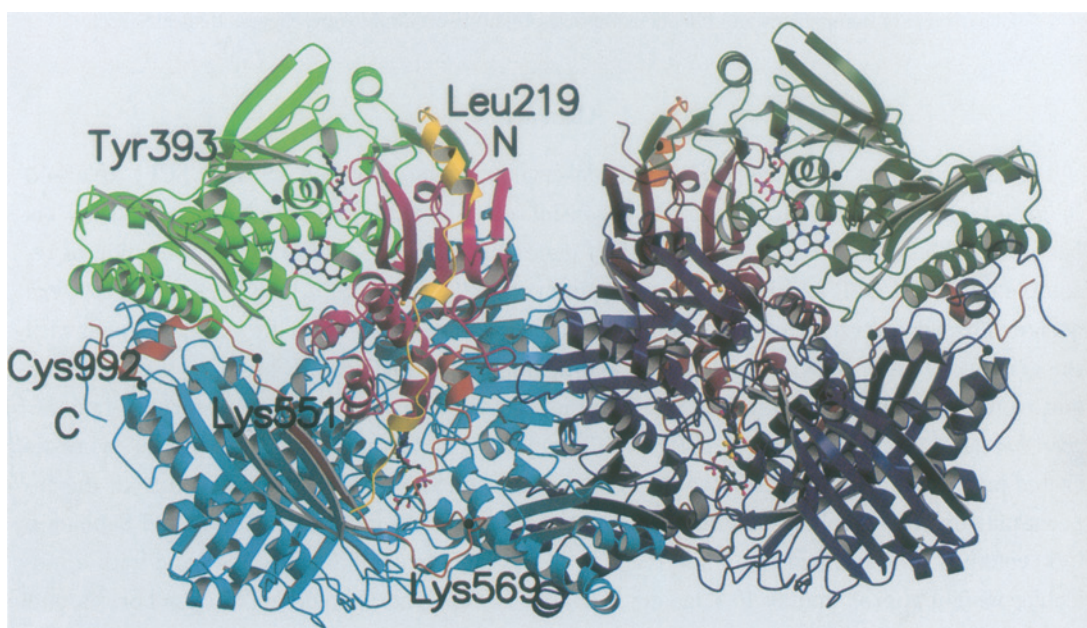


図 4

解説：キサンチン脱水素酵素はプリン排泄系の調節酵素であり、最終段階であるヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸への代謝を触媒する。本酵素の阻害剤は痛風、高尿酸血症の治療薬として広く用いられている。H₂O₂の除去系酵素であるHBP23とは反対に活性酸素種(H₂O₂, O₂⁻)を生成する蛋白質であり、生成された活性酸素を介して虚血再還流障害、肺高血圧症、本態性高血圧症、母乳における感染防御などに関与するとの指摘もある。当研究室とカナダトロント大学との共同研究により結晶構造を2.1 Åの解像度で明らかにすることに成功した。本酵素は分子量約15万のサブユニットのホモダイマーとして存在し、サブユニット当たり1個のFAD、1個のモリブドプテリン、2個の[2Fe-2S]タイプの鉄硫黄中心を持つ。立体構造が解かれた1つのポリペプチドの長さとしては最長のものである。天然の基質であるキサンチンはモリブドプテリン近傍に結合し、尿酸へと酸化される。一方の基質であるNAD⁺はFAD近傍に結合する。また、本酵素はコンフォメーション変化によりNAD⁺ではなく酸素分子を基質として活性酸素を生成するキサンチン酸化酵素へと変換する。

図3 キサンチン脱水素酵素の結晶

図4 キサンチン脱水素酵素の立体構造をリボンモデルで表した。各々のドメインを色分けして描いた。

文 献

1. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Nishino T, Pai EF: Proc Natl Acad Sci. USA 2000 ; 97 : 10723-10728.
2. Eger BT, Okamoto K, Enroth C, Sato M, Nishino T, Pai EF, Nishino T: Acta Crystallogr. D 2000 ; 56 : 1656-1658.