

6-7 生命・錯体分子科学研究領域

生体分子機能研究部門

青野重利（教授）（2002年5月1日着任）

村木 則文（助教）

NAM, Dayeon（特任研究員（IMS フェロー））

東田 怜（特任研究員（IMS フェロー））

中根 香織（事務支援員）

A-1) 専門領域：生物無機化学

A-2) 研究課題：

- a) バクテリアの走化性制御系における酸素センサーシステムの構造機能相関解明
- b) 鉄イオンセンサータンパク質の構造機能相関解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) HemAT は細菌の酸素に対する走化性制御系を担っている酸素センサータンパク質である。細菌の走化性制御系は、外部シグナルである誘引／忌避物質のセンサーとして機能するシグナルトランスデューサータンパク質（methyl-accepting chemotaxis protein（MCP））と、シグナル伝達・制御に関与する Che タンパク質（CheA, CheW, CheY 等）から構成されている。本研究では、HemAT による酸素センシングおよび、酸素に応答したシグナル伝達反応の分子機構解明を目的として研究を行なった。これまでの研究で、HemAT, CheA, CheW が安定な三者複合体（HemAT/CheA/CheW 複合体）を形成することを明らかにした。生成した HemAT/CheA/CheW 複合体を用い、クライオ電子顕微鏡単粒子解析による複合体の構造解析を行なった。その結果、7.6 Å 分解能で HemAT/CheA/CheW 複合体の構造解析に成功した。現在、より高分解能での構造決定に向けて、各種実験条件の検討を行っている。また、HemAT 単独でのクライオ電子顕微鏡単粒子解析も合わせて実施するとともに、HemAT センサードメインの結晶構造解析を行った。HemAT センサードメインについては、酸化型、還元型、酸素結合型の結晶構造解析に成功した。現在、それらの構造を詳細に比較検討することにより、酸素センシングに伴うヘム周辺の構造変化とシグナル伝達経路の解析を進めている。
- b) 鉄は、全ての生物に必須の微量元素である。しかし、過剰な鉄は細胞毒性を示すため、細胞内の鉄の濃度は厳密に調節する必要がある。生物が最適な鉄濃度を感知するためには、外部環境および細胞内の鉄濃度をセンシングするためのシステムが必要である。本研究では、細胞内鉄濃度の制御に関与する新規な二成分制御系（VgrR-VgrS）を研究対象として、その構造機能相関解明を目的として研究を行なった。本系でレスポンスレギュレータとして機能する VgrR は、VgrS によるリン酸化のみならず、細胞内の鉄イオンによっても機能制御されると推定されている。本研究では、鉄イオンによる VgrR- 標的 DNA 複合体形成への影響を確認した。DNA 結合能を有する、リン酸化 VgrR を DNA に結合した後、鉄を加え相互作用解析を行った。鉄の濃度が上昇するにつれ、VgrR-DNA 複合体形成が阻害されることが確認できた。また、ICP 測定の結果、鉄センサーとして機能する VgrS には、Fe(III) が 2 当量結合す

ることが分かった。現在、VgrS、VgrRの結晶構造解析のため、結晶化条件の検討を行っている。また、前年度までの研究に引き続き、イネの細胞内鉄イオンセンサーとして機能すると考えられているユビキチンリガーゼHRZによる鉄イオンセンシング機構、および鉄イオンによるHRZの機能制御機構の解明を目的とした研究も進めている。

B-1) 学術論文

D. MATSUI, N. MURAKI, K. CHEN, T. MORI, A. A. INGRAM, K. OIKE, H. GRÖGER, S. AONO and Y. ASANO, “Crystal Structural Analysis of Aldoxime Dehydratase from *Bacillus sp.* OxB-1: Importance of Surface Residues in Optimization for Crystallization,” *J. Inorg. Biochem.* **230**, 111770 (2022). DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111770

B-3) 総説、著書

青野重利, 「CO センサータンパク質」, 「ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて」, (株)エヌ・ティー・エス (2022). ISBN: 978-4-86043-778-7 C3045

村木則文, 青野重利, 「アルドキシム脱水酵素」, 「ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて」, (株)エヌ・ティー・エス (2022). ISBN: 978-4-86043-778-7 C3045

青野重利, 「酸素センサータンパク質」, 「ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて」, (株)エヌ・ティー・エス (2022). ISBN: 978-4-86043-778-7 C3045

B-4) 招待講演

青野重利, 「ガス分子と生命金属の協奏による生体機能制御」, 第一回生命金属科学シンポジウム, 東京, 2022年5月.

B-7) 学会および社会的活動

その他

総合研究大学院大学物理科学研究科研究科長 (2022).

豊田理化学研究所審査委員会委員 (2019–2024).

B-10) 競争的資金

科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「生命金属科学」(計画研究), 「生命金属動態を鍵反応とするセンサー分子システムの構築と生理機能制御」, 青野重利 (2019年度–2023年度).

科研費研究活動スタート支援, 「酸素ガスをシグナル分子とする走化性シグナル伝達系の構造基盤」, 東田 怜 (2021年度–2022年度).

自然科学研究機構ExCELLS 若手奨励研究, 「細胞外からの鉄取り込みに関わる二成分シグナル伝達系VgrR-VgrSの機構解明」, NAM, Dayeon (2022年度).

日本科学協会 2022年度笹川科学研究助成, 「二成分シグナル伝達系VgrR-VgrSによる細胞内鉄濃度制御の分子機構解明」, NAM, Dayeon (2022年度).

科研費新学術領域研究「生命金属科学」(総括班), 「「生命金属科学」分野の創成による生体金属動態の統合的研究」(代表: 津本浩平), 青野重利 (研究分担者) (2019年度–2023年度).

C) 研究活動の課題と展望

生物は、様々な外部環境変化にさらされながら生育するため、外部環境変化に応答して細胞内の恒常性を維持する精緻なシステムを有している。このような外部環境変化に応答した恒常性維持システムには、外部環境の変化を感知するためのセンサータンパク質が必要不可欠である。我々の研究グループでは、遷移金属が関与するセンサータンパク質の構造機能相関解明、および遷移金属の細胞内恒常性維持機構の解明を目指して研究を進めている。今後は、構造生物学的、ならびに生化学・分子生物学的な実験手法を活用し、遷移金属含有型センサータンパク質の構造機能相関解明のみならず、これら新規金属タンパク質の生合成反応機構解明に関する研究も進めて行きたいと考えている。