



酸素呼吸によるエネルギー生産に必須な酵素への電子伝達機構

を解明：蛋白質から蛋白質に電子（電気）が流れる仕組み

研究成果のポイント

- ・生体内エネルギー生産に重要なミトコンドリアのシトクロム *c* 酸化酵素への電子伝達機構を解明。
- ・電子伝達蛋白質での電子の通り道である「プラグ」と「コンセント」の部分の同定に成功。
- ・「プラグの方向」を決めたり、電子の逆流を防ぐ「プラグを抜く」仕組みがあることを発見。

研究成果の概要

細胞内では一種の電子回路のように特定の場所から特定の場所に「電子」が送られ（つまり「電気」が流れる）、それぞれの場所で生命活動に必要な化学反応やエネルギーとして活用されていますが、細胞内にはコンピュータの電子回路のような導電体の配線があるのではなく、多くの場合、特定の「電子伝達蛋白質」とよばれる蛋白質によって電子が運搬されています。

北海道大学と兵庫県立大学のグループは、蛋白質を構成する水素や窒素を 1 個ずつ見分けることができる NMR を用いて、ミトコンドリアの電子伝達反応の最後の段階で酸素分子を水に変換するシトクロム *c* 酸化酵素に、その電子伝達蛋白質であるシトクロム *c* のどこが結合して電子を渡すのかを明らかにしました。いわば、蛋白質から蛋白質への電子の受け渡しの「プラグ」と「コンセント」の位置がわかったことになり、この結果は、なぜ電子が外に漏れずに効率的に伝達できるのか、といった長年の疑問に手掛かりを与えました。ここで得られた結果は、電子回路とは全く異なった生体内の電子の流れの仕組みを知る上で興味深いばかりではなく、生体物質を用いた新たな電子回路の設計につながることも期待されます。

この研究成果は、米国科学アカデミー紀要の早期電子版に掲載されました。

論文発表の概要

研究論文名：NMR Basis for Interprotein Electron Transfer Gating between Cytochrome *c* and Cytochrome *c* Oxidase (シトクロム *c* とシトクロム *c* 酸化酵素との間の蛋白質間電子移動制御機構に関する NMR を用いた構造解析)

著者：氏名 (所属) 坂本光一 (北海道大学), 神谷昌克 (北海道大学), 今井瑞依 (北海道大学), 新澤一伊藤恭子 (兵庫県立大学), 内田毅 (北海道大学), 河野敬一 (北海道大学), 吉川信也 (兵庫県立大学), 石森浩一郎 (北海道大学)

公表雑誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (米国科学アカデミー紀要)

公表日：日本時間 (現地時間) 2011 年 7 月 12 日 (火) 午前 4 時 (米国東部時間 2011 年 7 月 11 日午後 3 時)

研究成果の概要

(背景)

酸素呼吸や光合成などでは、糖の分解や光反応によって生成した電子を次々と蛋白質に受け渡すことで、効率的なエネルギー生産や化学反応を実現しています。このような蛋白質間の電子伝達は、金属イオンなどを含む「電子伝達蛋白質」によって行われていますが、その受け渡しは非常に特異性が高く、特定の蛋白質の間にはその間の電子伝達にだけ用いられる電子伝達蛋白質が存在しています。つまり、電子回路では、特定の素子間に電気（電子）を流すために、それらの間をプリント配線や電線でつなぎますが、生体内の電子伝達では電子伝達蛋白質が電子をもって郵便配達のように特定の蛋白質から特定の蛋白質まで電子を渡す（電気を流す）こととなります。一見すると非効率に見える方法ですが、生物はこのような方法で自由に電子を操り、私たちが未だに人工的に再現できない酸素呼吸や光合成などのエネルギー生産過程を含む多くの化学過程を実現しています。しかし、このような電子の運搬にかかわる重要な蛋白質の多くはその構造が複雑で、さらに電子を追跡することは非常に困難であるので、蛋白質の間で電子を伝達する機構はよくわかっていませんでした。

今回、生体内エネルギー通貨である ATP が生産され、「細胞内の発電所」とよばれる細胞内小器官ミトコンドリアでの一連の電子伝達反応のなかでも、その最終過程に位置し、酸素呼吸（呼吸鎖）での最も重要な反応である酸素分子の水への変換過程を触媒するシトクロム *c* 酸化酵素への電子伝達反応に注目し、その電子伝達蛋白質であるシトクロム *c* がどのようにしてシトクロム *c* 酸化酵素に電子を渡すのかについて、蛋白質の構造に基づいて検討を行いました。

(研究手法)

蛋白質はアミノ酸が 100 個以上も鎖状につながって、ある一定の立体構造を形成する複雑な分子ですが、このような複雑な蛋白質でも、その蛋白質を構成している水素原子や窒素原子を 1 個ずつその場所を決めることのできる NMR を用いることで、その立体構造を詳しく検討することができます。ただし、窒素については自然では 0.5% 以下しか含まれない種類（同位体：¹⁵N）の窒素しかこのような測定はできないため、遺伝子組み換え技術を用いて測定対象となる哺乳類由来の蛋白質を、特殊な条件下で生育する大腸菌を用いて得ることにしました。NMR 測定は、北海道大学に設置されている高感度に NMR 信号を検出可能な超低温冷却検出器を用いた装置で行いました。

(研究成果)

今回の研究結果から、シトクロム *c* からシトクロム *c* 酸化酵素への電子の受け渡し、つまり電気の流れについて、それぞれの蛋白質の「プラグ」と「コンセント」の役目をする部分が明らかになりました。この「プラグ」の部分は、電子を渡すシトクロム *c* にあって、実際にシトクロム *c* 酸化酵素に電子が通っていく部分は疎水性、つまり水を近づけにくいアミノ酸残基から構成されていました。このような疎水性のアミノ酸残基は、電子を受け取る側のシトクロム *c* 酸化酵素の「コンセント」の部分にもあって、水を近づけないアミノ酸残基間が互いに近づくことで、電子が外に漏れないような通り道ができると考えられます。一方、疎水性のアミノ酸残基のまわりには、プラスやマイナスの電荷をもったアミノ酸残基が分布しており、これらのアミノ酸残基は、そのプラス・マイナスの電荷をシトクロム *c* とシトクロム *c* 酸化酵素の間で対応させることにより、2 つの蛋白質の相対的な配置や位置関係を調節、つまり、「プラグの方向」を調節して、「コンセント」にちょうど合うようにしていると考えられます。さらに、電子が受け渡された後には、シトクロム *c* の「プラグ」に相当する部分

の構造が変化することが観測され、これは、「コンセント」から「プラグ」を抜き、電子の逆流を防いでいるのではないかと想定されます。

(今後への期待)

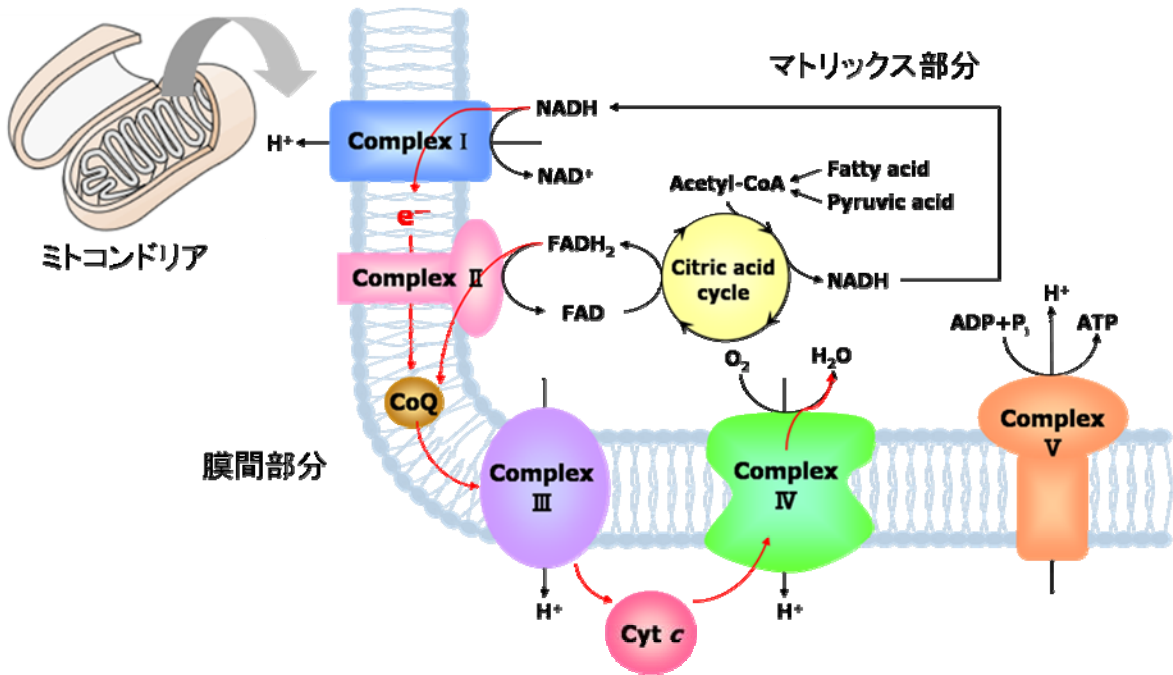
今回、酸素呼吸生物の主なエネルギー生産器官であるミトコンドリアの電子伝達反応の最終過程であるシトクロム *c* からシトクロム *c* 酸化酵素への電子伝達反応の詳細が明らかになりました。ミトコンドリアにはここで注目した過程だけではなく、まだその詳細がよくわからない電子伝達過程が多く残されており、今回と同様な手法で、それぞれの蛋白質間の電子伝達反応での電子を流す「プラグ」や「コンセント」の構造や機能、電子の逆流を防ぐ仕組みなどが明らかになれば、生物にとって基本的な過程である酸素呼吸でのエネルギー生産の仕組みが分子や原子のレベルで理解できると期待されます。

さらに、今回の成果は、光合成など電子伝達が重要な働きをしている他の生物学的に重要な過程の解明の端緒となるだけでなく、ミトコンドリアの機能を模倣した人工的なエネルギー生産素子の開発や、従来の電子回路とは全く異なった生体関連物質を用いた電子回路の設計にもつながると期待されます。

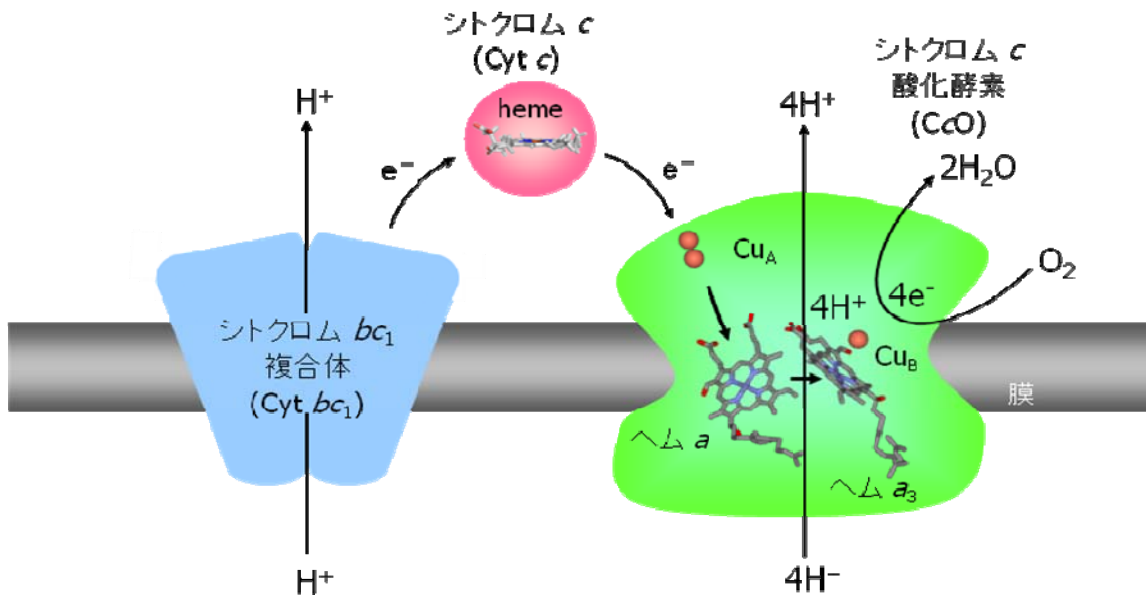
お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院理学研究院・教授 石森 浩一郎（いしもり こういちろう）
TEL: 011-706-2707 FAX: 011-706-3501 E-mail: koichiro@sci.hokudai.ac.jp
ホームページ: <http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~stchem/>

【参考資料】



ミトコンドリアの電子伝達系：クエン酸回路（Citric acid cycle）から得られた電子（ e^- ）が蛋白質複合体である複合体 I から IV（Complex I～IV）に電子伝達され、そのエネルギーを用いて内膜間でプロトン（ H^+ ）の輸送が行われ、それによって生じたプロトン濃度勾配を利用して複合体 V（Complex V）で生体内のエネルギー通貨である ATP が生産されます。



ミトコンドリア電子伝達反応の最終過程であるシトクロム *c* 酸化酵素への電子伝達：ミトコンドリアでの電子伝達反応では、複合体 IV、つまりシトクロム *c* 酸化酵素で酸素分子が水に変換される過程で電子が消費されることにより、その一連の電子伝達反応は終結します。シトクロム *c* 酸化酵素は鉄イオンや銅イオンなどを含み、その価数の変化を巧妙に利用して電子を酸素に押し込むことで、酸素分子を水に変換しています。このシトクロム *c* 酸化酵素に電子を受け渡すのが、シトクロム *c* であり、酸素分子 1 個を水に変換するのに、4 個の電子が必要で、それにはシトクロム *c* が 4 回電子を渡す必要があります。今回、このシトクロム *c* とシトクロム *c* 酸化酵素がどのように結合するのかを明らかにしました。