

ALS 関連変異 SOD1 の酸化促進性獲得における分子機構の解明

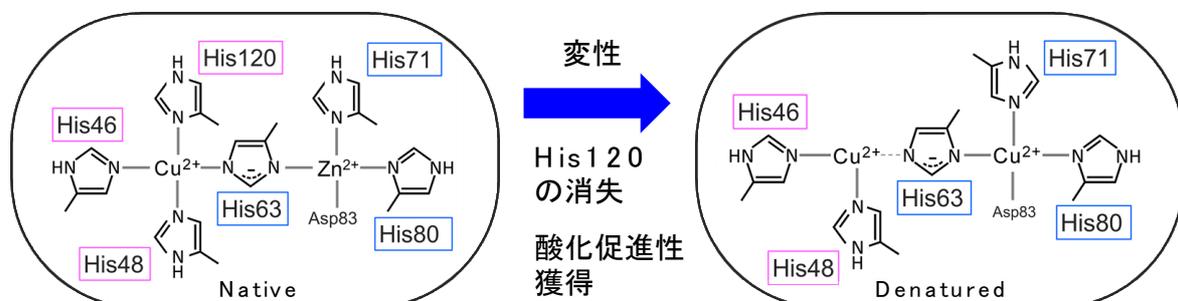
(東北大院薬)

○大山 拓実、若林 大裕、藤巻 暢宏、中林 孝和

Cu, Zn スーパーオキシドジスムターゼ(SOD1)は、細胞質などに存在する抗酸化作用を示す金属結合タンパク質である。この SOD1 の変異体が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症に関与していることが指摘されており、多くの研究が行われている。変異 SOD1 による毒性機構としては、SOD1 の凝集体形成が疾病を誘起する凝集体モデル、変異 SOD1 が強い酸化作用を示す酸化ストレスモデルなどが提案されている。我々のグループでは、ALS 関連変異 SOD1 が Cu と Zn が欠損した apo 体になることで、変性体に構造変化をすること、得られた変性体が Cu^{2+} と再結合することで、強い酸化作用を生じることを示している¹⁻⁴。この結果は、**SOD1 が本来持つ抗酸化作用が、変性に伴う構造変化によって酸化作用に変化する**ことになり、その分子機構は極めて興味深い。本発表では、(i) 酸化作用の触媒として働く金属結合サイトについて、二重変異体および紫外共鳴ラマン(UVRRS)を用いた構造解析、(ii) 2つの金属結合サイト間での電子移動に伴う酸化作用増加機構について検討した結果を紹介する。

【金属結合サイトの構造解析】UVRRS を用いることで、SOD1 内のヒスチジン(His)残基のラマンバンドを選択的に観測できる。 Cu^{2+} の有無による UVRRS の差スペクトルの測定から、金属結合に関与する His の数が変性に伴い減少することがわかった。様々な部位を変異させて酸化活性の検討を行い、Fig. 1 のような変性に伴う金属結合サイトの変化を提案している³。金属配位構造は、天然体と変性体でほぼ同一であるが、His120 が変性体では結合に関与しないことが示唆された。この His の配位数の減少が、金属結合サイトが抗酸化作用の触媒から酸化作用の触媒に変化した原因であると考えられ、その分子機構について議論を行いたい。

【金属結合サイト間での電子移動】2つの金属結合サイトにおいて、 Cu^{2+} が両方のサイトに配位すると変性体の酸化作用は最大を示す。一方、Zn 結合サイトにおいて、 Cu^{2+} から Zn^{2+} に置換させると酸化作用は大きく減少したが、 Co^{2+} に置換させても酸化作用の顕著な減少は観測されなかった。 Zn^{2+} とは異なり、 Cu^{2+} と Co^{2+} は酸化または還元されることから、Zn 結合サイトの金属が Cu 結合サイトの Cu^{2+} の酸化還元サイクルを補助するモデルを提案している。



1. F. Kitamura, et al., *Biochemistry* 50 (2011) 4242. 2. N. Fujimaki, et al., *Biochemistry* 52 (2013) 5184. 3. N. Fujimaki, et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18 (2016) 4468. 4. N. Fujimaki, et al., *Chem. Phys.* 479 (2016) 5.