

Title	ヘモグロビン, その酸素化中間段階の研究
Author(s)	三浦, 成敏
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33906">https://hdl.handle.net/11094/33906</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	三 浦 成 敏
学位の種類	工 学 博 士
学位記番号	第 6 4 8 6 号
学位授与の日付	昭 和 59 年 3 月 24 日
学位授与の要件	基礎工学研究科 物理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	ヘモグロビン, その酸素化中間段階の研究
論文審査委員	(主査) 教 授 大沢 文夫 (副査) 教 授 三井 利夫 教 授 中馬 一郎 助教授 森本 英樹

### 論 文 内 容 の 要 旨

ヘモグロビンは四個の結合部位に酸素が結合することにより、その構造を可逆的に変化させることが知られている。X線結晶解析は、それら酸素の付いた分子と酸素の付かない分子との立体構造を明らかにした。しかし、ヘモグロビンの機能発現に重要であると考えられている、この2種類の分子の中間の状態については、その性質や構造についてあまり知られていなかった。この論文中の一連の実験では、これらヘモグロビン酸素化の中間段階分子について研究を行い、それらの性質及び構造を明らかにした。

第三章では、一酸化窒素ヘモグロビンを用いて一酸化窒素-デオキシ非対称混成ヘモグロビンを調製し、このヘモグロビン分子がデオキシ構造にあることをESRを用いて見出した。また、四量体ヘモグロビン ( $\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2$ ) の特定の2個のサブユニット間の相互作用が  $\alpha_1-\beta_1 > \alpha_1-\beta_2 > \alpha_1-\alpha_2$  の順に小さくなることを発見した。

第四章では、酸素の結合したヘムのモデルとして鉄三価シアンヘムを用いて、また解離する2個の二量体の間を架橋することにより  $(\alpha^{+CN}\beta)$  ( $\alpha\beta$ )、 $(\alpha\beta^{+CN})$  ( $\alpha\beta$ )、 $(\alpha^{+CN}\beta^{+CN})$  ( $\alpha\beta$ )、 $(\alpha^{+CN}\beta)$  ( $\alpha\beta^{+CN}$ ) などヘモグロビン酸素化の中間段階分子のモデルを調製した。また、それらの核磁気共鳴スペクトル及び酸素平衡機能の測定を行い、以下の点を明らかにした。

- (1)  $(\alpha^{+CN}\beta)$  ( $\alpha\beta$ ) 及び  $(\alpha\beta^{+CN})$  ( $\alpha\beta$ ) とも、その四次構造に変化が起きているが、それらは、デオキシ構造ともオキシ構造とも異なる。
- (2)  $(\alpha^{+CN}\beta)$  ( $\alpha\beta$ ) の酸素平衡機能はヘモグロビンの酸素平衡機能の性質をよく再現するが、 $(\alpha\beta^{+CN})$  ( $\alpha\beta$ ) の酸素平衡機能は、もはやヘモグロビンのそれを再現しない。

第五章では、ヘモグロビンのデオキシ構造を安定化しているサブユニット間及びサブユニット内の塩橋や水素結合の除去がヘモグロビンの三次構造及び四次構造に、どのような効果があるかを核磁気共鳴スペクトルを用いて調べた。その結果、ヘモグロビンの構造変化は、分子全体に一樣に起こるのではなく、サブユニット毎に構造変化が起き、それによって四次構造も中間の構造を通して、オキシ型の構造に移行することを発見した。

これら一連の実験により、ヘモグロビンは、まず $\alpha$ 鎖に酸素が結合し、つぎに $\beta$ 鎖に酸素が付く可能性が最も高く、また、それらの酸素化中間段階分子は、オキシ型デオキシ型いずれとも異なる構造を持っていると結論した。

### 論文の審査結果の要旨

ヘモグロビン分子は、4つのサブユニットからなり、各サブユニットはそのヘム部分に1ヶずつ酸素分子を結合する。この酸素分子の結合は協同的におこる。この協同性を説明するために2状態モデルが提出されている。すなわち、ヘモグロビンサブユニットには酸素分子を結合しにくい構造と結合しやすい構造があり、サブユニット間の強い相互作用のため4つのサブユニットは、すべていっせいにどちらかの構造をとらねばならない。そして酸素結合とともに2つの構造の間の転移がおこるとするのである。このモデルの正しさを検討するためには、サブユニットのうちのいくつかに酸素分子が結合した中間状態のヘモグロビンの構造をしらべる必要がある。

本研究は、このような中間状態に相当するヘモグロビンを半人工的に安定かつ純粋に調製し、その構造をしらべたものである。調製されたのは酸素分子の代りに容易に脱着しない一酸化窒素分子を部分的に結合したヘモグロビンなどである。磁気共鳴法などを用いた構造解析の結果によれば、ヘム附近の構造とサブユニット間結合領域の構造は酸素分子などの結合に伴って、いっせいに転移するのではなく、それぞれ順次変化する。すなわち、2状態モデルはヘモグロビンの酸素分子結合過程を十分に記述するものではない。さらに本研究では各サブユニットの末端を切断して、その影響が、他のサブユニットにどのように現われるかが解析され、サブユニット間相互作用の強弱の順位づけが試みられている。

以上、本論文はヘモグロビンの酸素分子結合の協同作用の機構について重要な知見を加えるもので博士論文として価値あるものと認められる。