

アポトーシス調節因子 Bak-1 の結晶構造解析

王 宏飛¹、竹本 千重¹、岸下 誠一郎¹、内窪 友美¹、村山 和隆^{1,2}、
寺田 貴帆¹、田仲 昭子¹、菅野 純夫³、Lirong Chen⁴、Zhi-Jie Liu⁴、Bi-Cheng Wang⁴、
白水 美香子¹、横山 茂之^{1,5}

Wang H¹, Takemoto C¹, Kishishita S¹, Uchikubo T¹, Murayama K^{1,2}, Terada T¹, Tanaka A¹
Sugano S³, Chen L⁴, Liu ZJ⁴, Wang BC⁴, Shirouzu M¹, Yokoyama S^{1,5}

(¹理研横浜研究所 GSC・タンパク質基盤研究グループ、²東北大学先進医工学研究機

構・生命機能科学分野、³東大・院新領域、⁴ジョージア大、⁵東大・院理)

(¹RIKEN, GSC ²TUBERO, Tohoku Univ. ⁴Department of Biochemistry and Molecular
Biology, Univ. of Georgia, USA. ⁴Grad. Sch. Sci. Tokyo Univ)

e-mail: wanghf@gsc.riken.jp

細胞死アポトーシスにおいて重要な働きを担う Bcl-2 family は、タンパク質間相互作用に重要な保存配列 Bcl-2 homology 配列(BH1-4)を持つタンパク質群で、3つのサブファミリーに分類されている^{1,2}。アポトーシスを抑制する Bcl-2 や Bcl-xL の一群、アポトーシスを誘導する Bax や Bak などを含む Bax ファミリー、BH3 のみを持つ Bid や Bad などのサブファミリーである。そのうち BH3 のみを持つファミリー群は、BH3 を介して Bcl-2 に結合することが知られている。Bax や Bak サブファミリーの機能発現も、ホモあるいはヘテロダイマー形成や、オリゴマー形成などによって制御されていることが報告されているが、なお様々な提案や議論が行われている。我々はタンパク 3000 プロジェクトにおいて、様々な高等生物のタンパク質を生理機能によって分類し、ドメイン予測に基づいて作製したコンストラクトを大腸菌のセルフリースシステムで合成し、可溶性画分への発現の可能性を検討した。そのなかで、ヒトのアポトーシス調節因子 Bak-1 (BCL-2 antagonist/killer 1) の結晶構造解析を行ったので報告する。

大腸菌セルフリースシステムによって SeMet 体を調製し、結晶を得ることに成功した。回折データの収集は、シカゴの Advanced Photon Source で行い、SAD (single anomalous dispersion) 法によって、2.5 Å で構造を決定した。非対称単位には1分子存在しているが、隣の分子と共有結合を形成していた。最近、カルパイン消化された Bak-1 の構造が報告された³。非対称単位に1分子あり、2次構造やトポロジーは、今回決定された構造と非常に良く似ているが、隣の分子と亜鉛分子を配位することによって、ダイマーを形成していた。結晶中で形成されているダイマー構造について議論する。

Reference

- [1] Daniel, N. N. and Korsmeyer, S. J. (2004) *Cell*, **116**, 205–219.
- [2] Suzuki, M., Youle, R. and Tjandra N. (2000) *Cell*, **103**, 645-654.
- [3] Moldoveanu, T., Liu, Q., Tocilj, A., Watson, M., Shore, G. and Gehring, K. (2006) *Mol Cell*. **24**, 677-688.