

パーキンソン病関連蛋白質 DJ-1 と亜鉛の結合の物理化学的解析

Structural Characterization of the Specific Binding of Zn(II) to DJ-1

田代晋也^{1,*}, Jose M. M. Caaveiro², Chun-Xiang Wu³, Quyen Q. Hoang³,
津本浩平^{1,2,4}¹ 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻,
〒277-8562 千葉県柏市柏の葉 5-1-5² 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻, 〒113-8656 東京都文京区 7-3-1³ Department of Biochemistry and Molecular Biology and Stark Neurosciences Research Institute,
Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, United States⁴ 東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

1 はじめに

機能未知蛋白質である DJ-1 は、その変異が家族性パーキンソン病を誘起することから、パーキンソン病の疾患原因の究明への手がかりとなるものとして期待されている[1]。

パーキンソン病は生体内の種々の金属濃度と関連することが過去の知見から知られている。これらの知見を踏まえ、DJ-1 と生体内の銅の結合に関してこれまで研究が進められてきた[2]。しかし亜鉛、鉄など、生体内において銅と同様に重要な他の金属に関しては DJ-1 との結合は報告されていなかった。

そこで本研究では、DJ-1 と他の金属との結合を等温滴定型熱量測定法(ITC)や X 線結晶構造解析等の物理化学的な手法を用いて解析することを目標とした。

これまでに実験者は、ITC などを用いて DJ-1 と亜鉛が結合することを明らかにしてきた。今回の実験においては、野生型および変異体に関する解析から推定された DJ-1 上の亜鉛結合箇所を、X 線結晶構造解析によって検証することを目的とした。

2 実験

0.5 mM の亜鉛溶液中でソーキングした DJ-1 結晶に関して、フォトンファクトリーの BL5A にてデータを収集した。収集したデータは 1Å、1.27Å、1.30Å の 3 種類の波長についてである。

3 結果および考察

波長 1 Å の放射光により結晶構造を解析し、結果解像度 1.18 Å の高解像度の立体構造が得られた(図 1a)。得られた立体構造を精査したところ、DJ-1 の Cys106 残基近傍に大きな電子密度が確認された。(図 1b)

さらにその電子密度が亜鉛に由来するものであることを示すため、X 線異常散乱を利用した。波長 1.27 Å の放射光により得られた立体構造と波長 1.30

Å の放射光により得られた立体構造を比較すると、波長 1.27 Å の立体構造中では強く確認された Cys106 残基近傍の電子密度が、波長 1.30 Å の立体構造中では大幅に減弱している(図 1c,d)。波長への強い依存性から、この電子密度が亜鉛由来であることが示された。

図に示すように、亜鉛は DJ-1 中の Cys106 残基と Glu18 残基によって配位されている。これら二残基は、DJ-1 ファミリー中で特に相同性が高く機能的にも重要な残基であることが知られており、本研究の結果は亜鉛と DJ-1 の機能の関連を強く示唆するものであると考えられる。

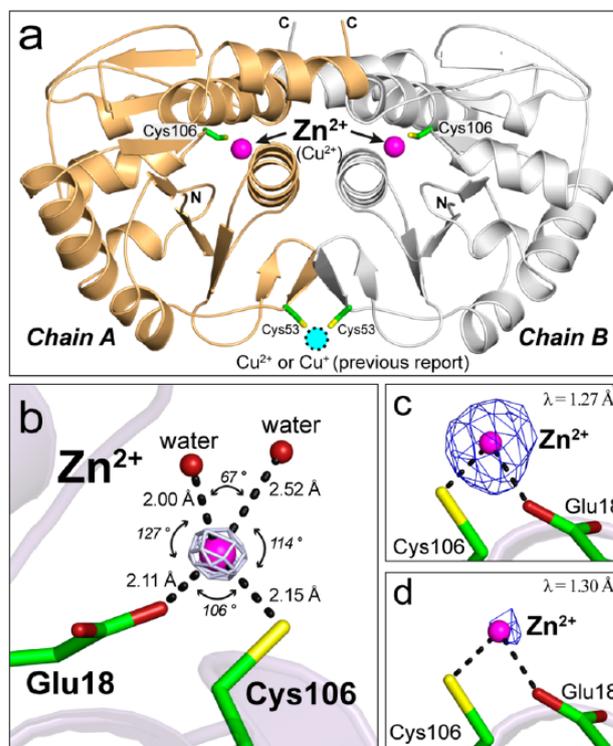


図 1: DJ-1 と亜鉛の共結晶構造解析の結果

参考文献

- [1] V. Bonifati *et al.*, *Science* **299**, 256 (2003).
- [2] B. Bjorkblom *et al.*, *J. Biol. Chem.* **288**, 22809 (2013).

成果

- 1 研究成果は ACS Biochemistry 誌に掲載。
S Tashiro *et al.*, *Biochemistry* **53(14)**, pp 2218-2220
(2014)

*kk106387@mgs.k.u-tokyo.ac.jp