
合肥研究院揭示细胞促凋亡蛋白BAK的全新激活位点

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10363.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

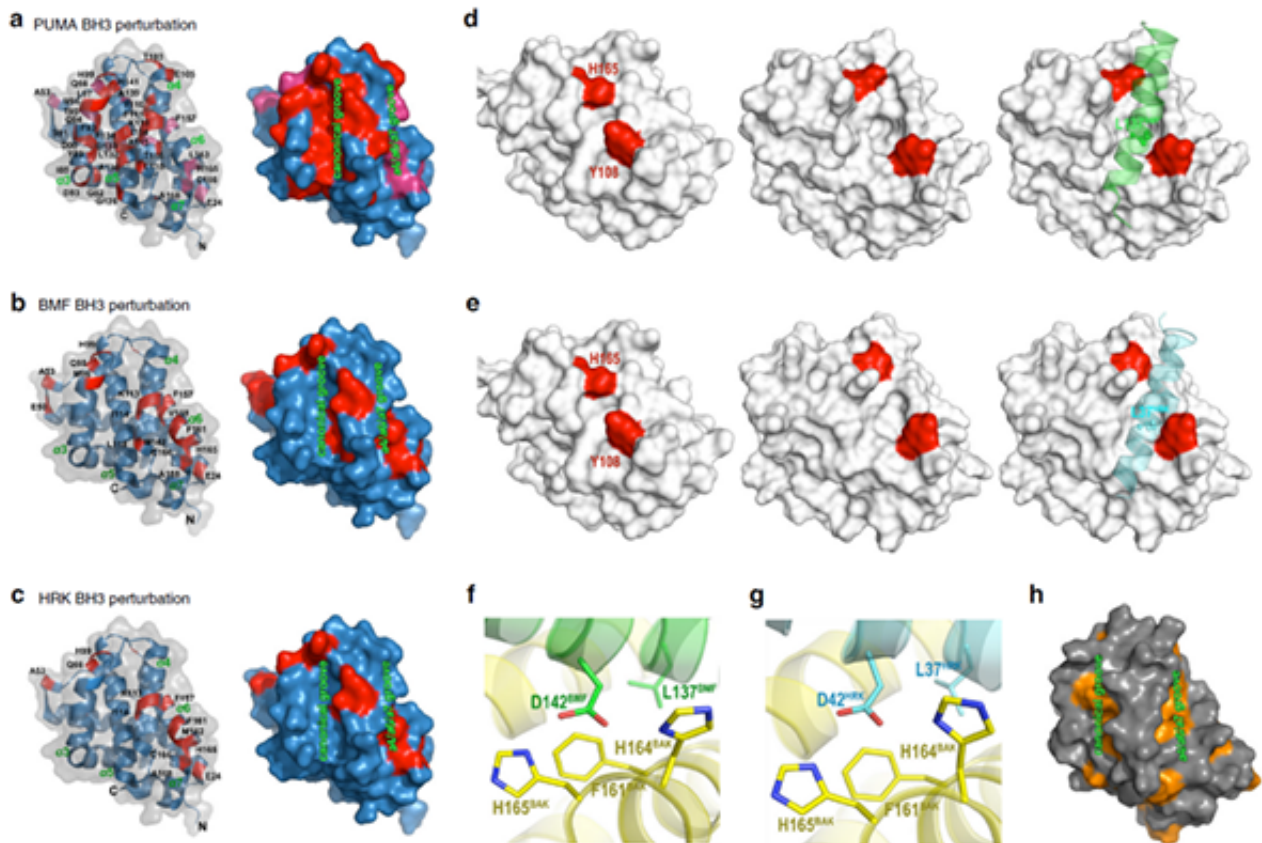
近期，中国科学院合肥物质科学研究院研究员戴海明团队在细胞凋亡研究领域取得进展，揭示了细胞促凋亡蛋白BAK全新的激活位点，BMF和HRK能够直接结合在BAK蛋白 $\alpha 4$ 、 $\alpha 6$ 和 $\alpha 7$ 螺旋形成的沟槽上，这是一个之前没发现的新激活位点。该项研究不仅进一步完善了细胞凋亡的激活机制，而且为进一步以BAK为靶点研发诱导细胞凋亡的靶向药物提供了新的可能。由BCL2家族蛋白介导的线粒体途径凋亡是细胞凋亡的主要调控方式。其中，BAK和BAX是线粒体膜通透的主要执行者。在受到BH3-only蛋白激活后，BAK和BAX能够形成多聚，并引起线粒体外膜的穿孔，从而诱导细胞色素c等物质的释放，激活caspase级联反应，导致细胞凋亡的发生。胁迫条件能够诱导BH3-only蛋白的显著上调，从而直接或间接激活BAK或BAX。目前已发现的BH3-only蛋白主要包括BIM、PUMA、tBID、NOXA、BAD、BMF、HRK以及BIK。之前的研究表明，BIM、PUMA和tBID能够直接通过经典的BH3结合口袋与BAK结合，从而激活BAK。然而，其他BH3-only蛋白如BMF、HRK和BIK等，能否直接激活BAK还不清楚。

该研究团队不仅在分子及细胞水平证实BMF和HRK能够直接激活BAK，而且发现，相对于BIM、PUMA和tBID与BAK的经典结合模式，BMF和HRK能够直接结合BAK的另一个结合位点，从而直接激活BAK。通过蛋白质核磁共振和分子动力学模拟等研究发现，BMF和HRK能够直接结合在BAK蛋白 $\alpha 4$ 、 $\alpha 6$ 和 $\alpha 7$ 螺旋形成的沟槽上，而这是一个之前没发现的新激活位点。进一步通过点突变、脂质体模拟以及细胞内研究发现，新结合位点中的一些关键氨基酸的突变能够显著降低BMF/HRK与BAK的结合能力，降低BAK穿膜和诱导细胞凋亡的能力，从而进一步证明新的BAK的BH3蛋白结合位点对于BMF和HRK介导的细胞凋亡具有重要作用。

相关研究成果以 *Characterization of an alternative BAK-binding site for BH3 peptides* 为题发表于国际期刊《自然-

通讯》。合肥研究院助理研究员叶开琴为论文第一作者。研究是与美国梅奥医学院教授Scott Kaufmann、Yuan-Ping Pang课题组合作完成的。该研究得到了中科院强磁场科学中心、郑州轻工业大学等单位协助，获得国家自然科学基金、合肥研究院院长基金（火花基金）等项目资助。

[论文链接](#)



BMF及HRK激活BAK依赖于新位点（a4/ a6/ a7沟槽），与PUMA激活BAK的经典位点不同。其中a-c是PUMA, BMF, HRK的BH3小肽利用蛋白质核磁共振研究相互作用示意图；d-e是分子动力学模拟的结果示意图；f-g显示BAK F161在相互作用中起重要作用；h显示了BAK疏水表面。

研究团队单位：合肥物质科学研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发