

EX21306 分子動力学計算を用いた DNA分解酵素の失活メカニズムの解明

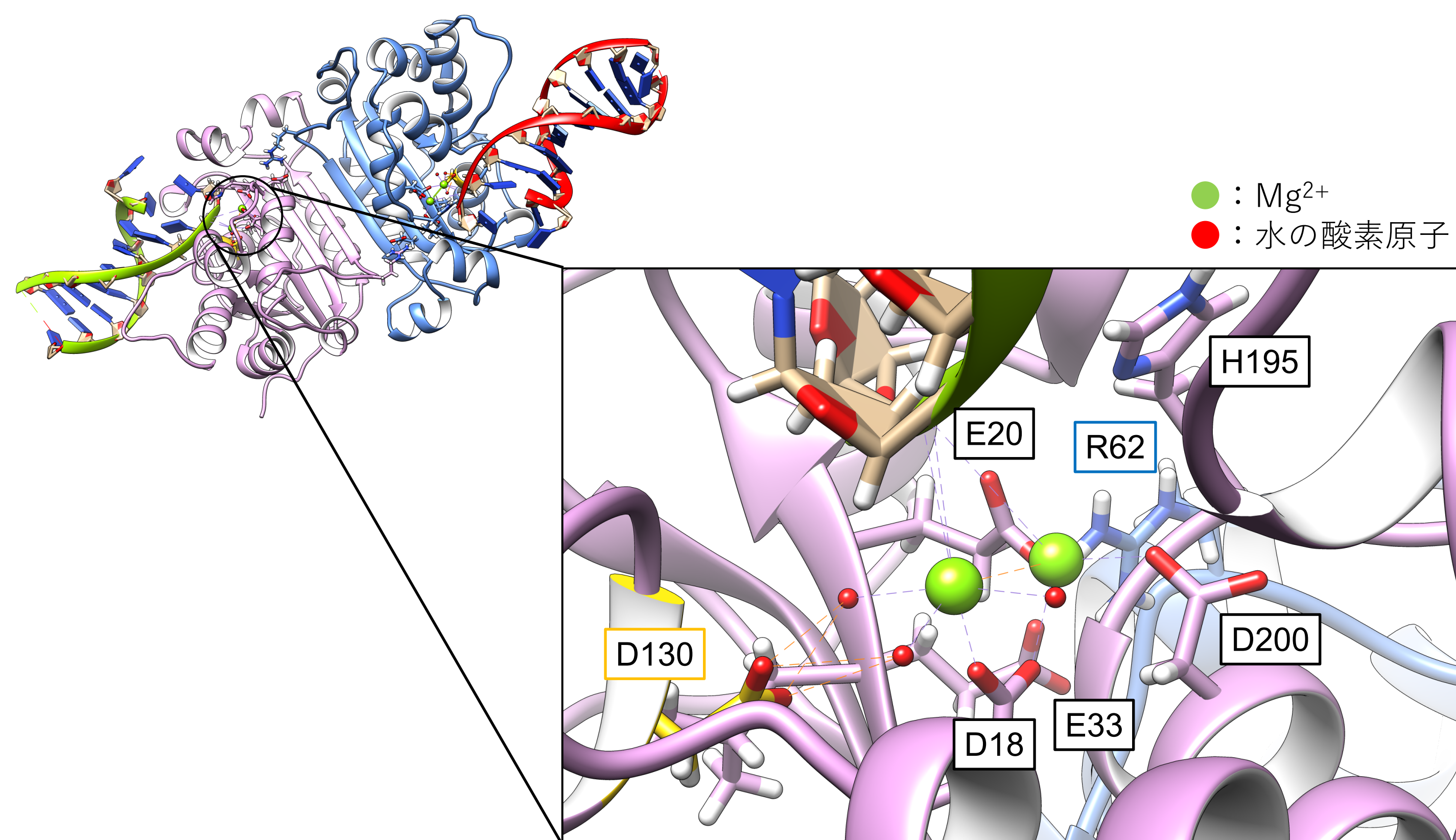
大滝大樹 (長崎大学 生命医科学域)



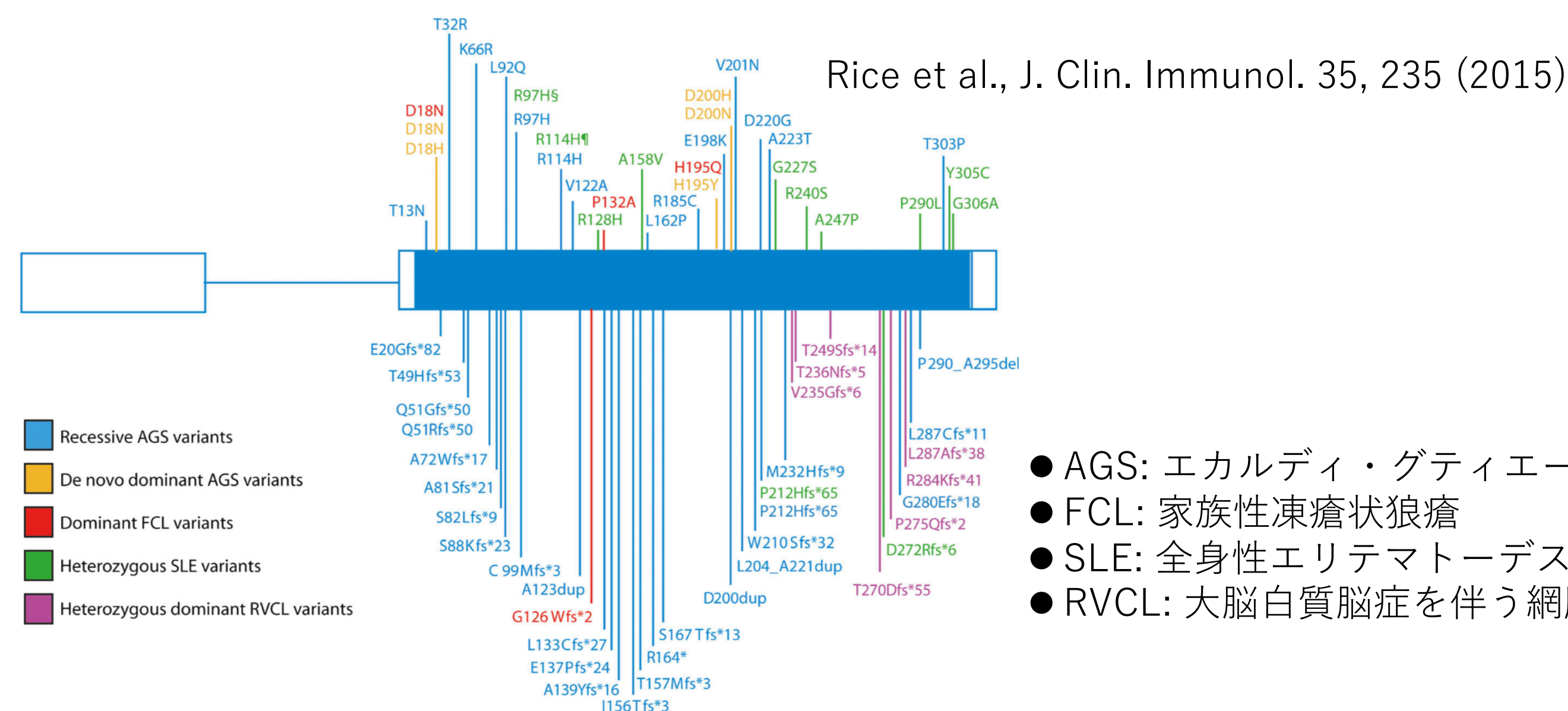
背景

◆ TREX1 (Three prime repair exonuclease 1)

- DNA分解酵素 (異常なDNAを分解する)
- 2つのタンパク質が二量体を形成
それぞれがDNAと結合
- 活性中心に2個の金属 (Mg^{2+}) イオン
(分解反応に重要)

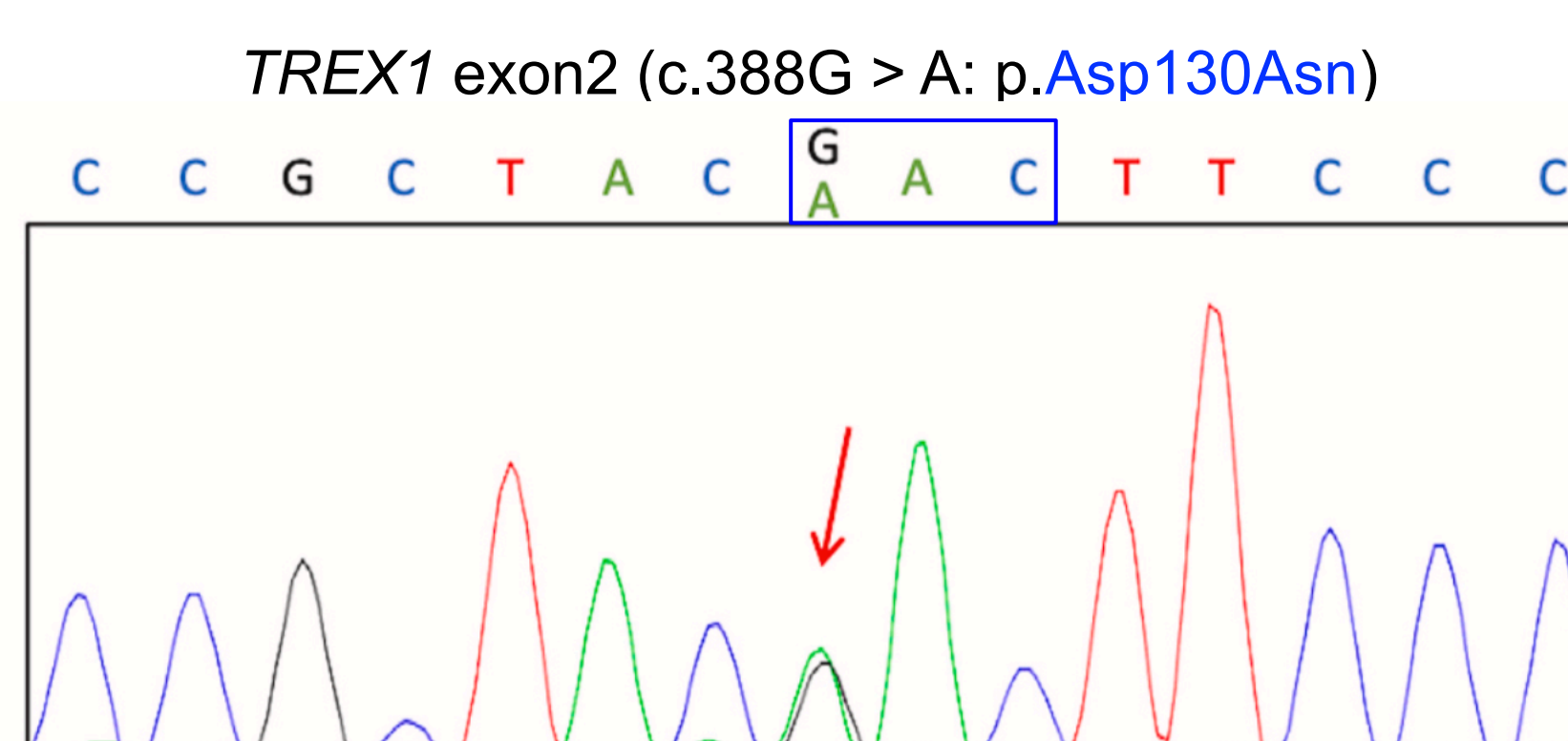


◆ TREX1遺伝子の変異は免疫系疾患と関係している



- AGS: エカルディ・グティエル症候群
- FCL: 家族性凍瘡状狼瘡
- SLE: 全身性エリテマトーデス
- RVCL: 大脳白質脳症を伴う網膜血管障害

◆ 長崎大学病院のSLE患者から見つかった TREX1遺伝子のD130N変異



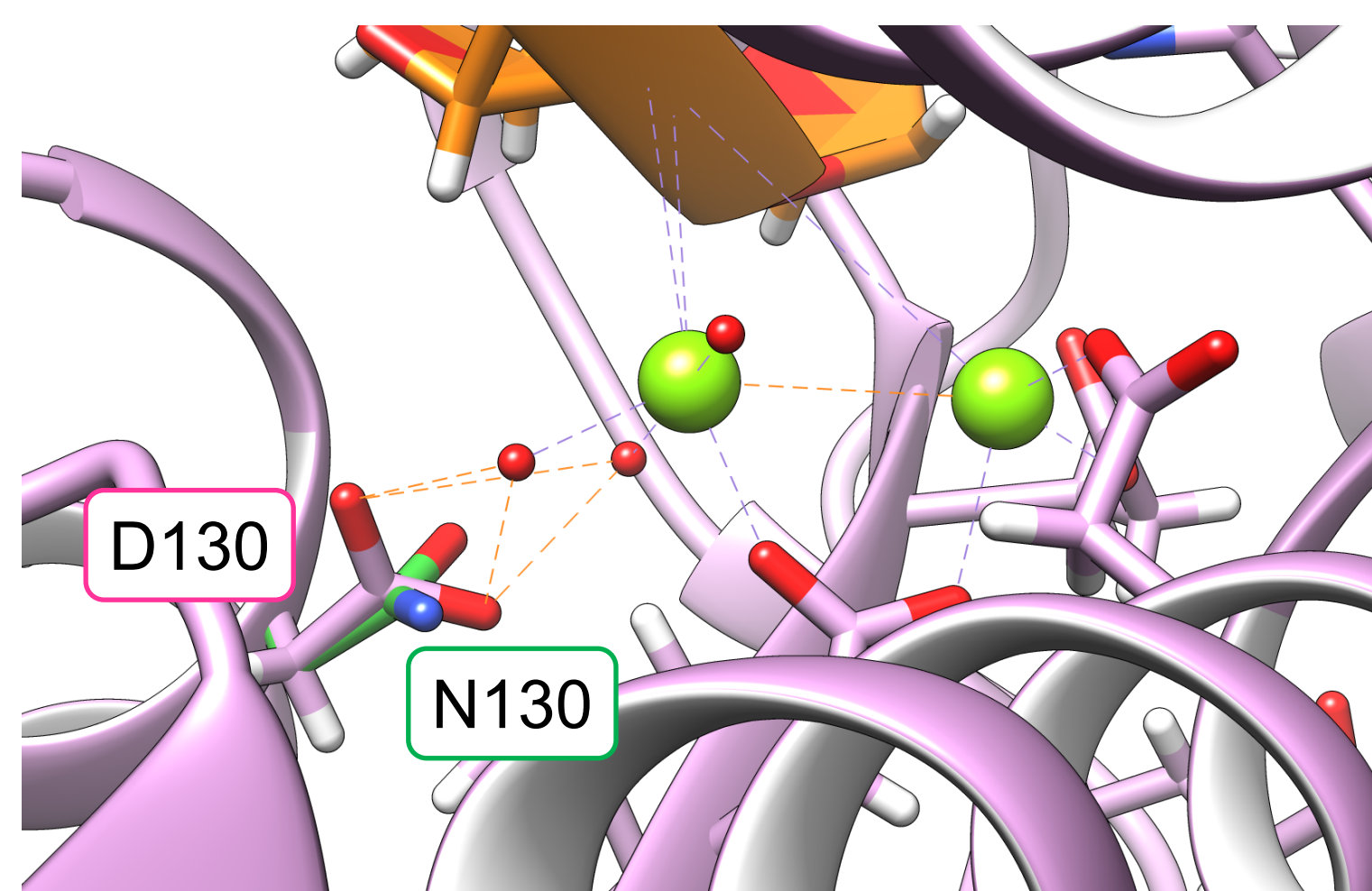
D130N変異が構造に
及ぼす影響を調べる

計算

- 野生型TREX1 (PDB: 5YWS) からD130N変異体を作成
→分子動力学シミュレーションを実行

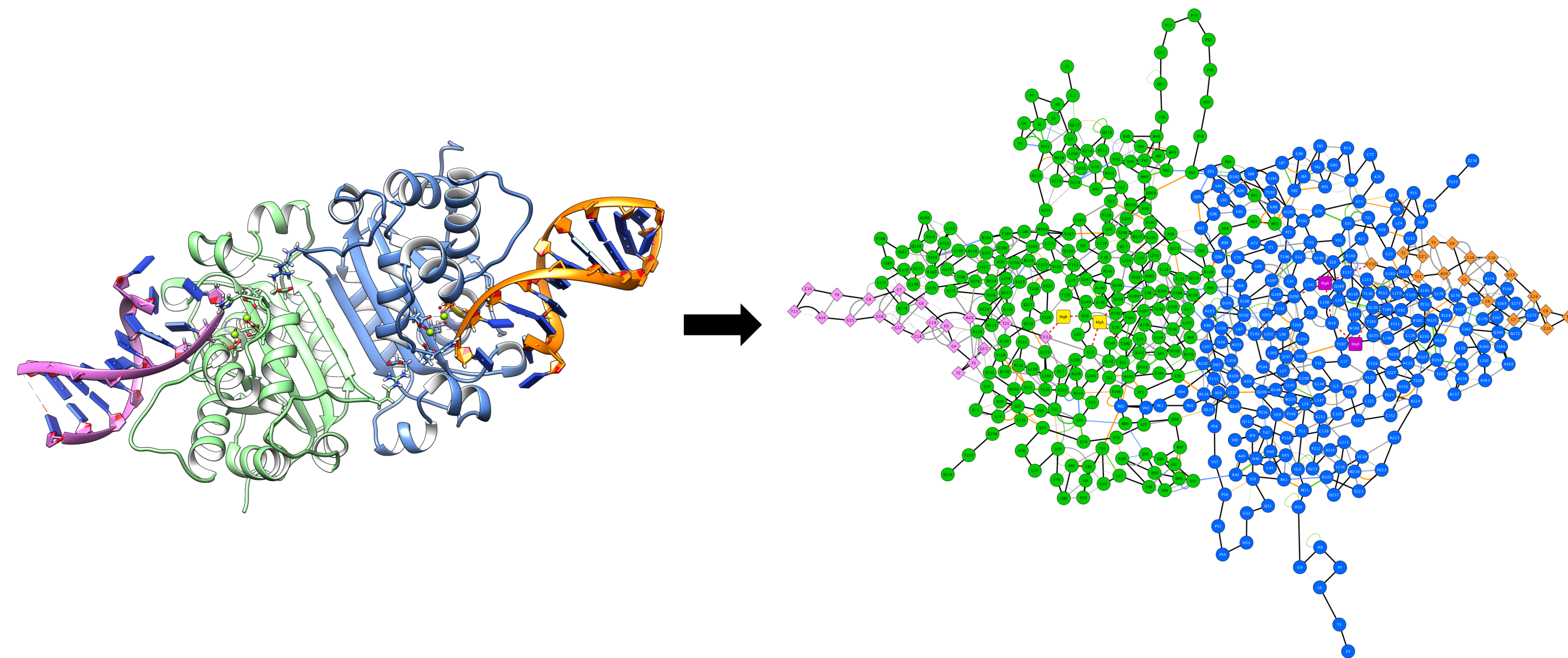
● 計算条件

- TREX1 + dsDNA (WT & D130N)
- MD software: GROMACS
- Force Field: Amber ff99SB*-ILDN (protein) Parmbsc0 (DNA), TIP3P (water)
- 150 mM NaCl aq.
- 27 °C, 1 atm
- Time step: 2 fs
- Production run: 150 ns * 3 runs



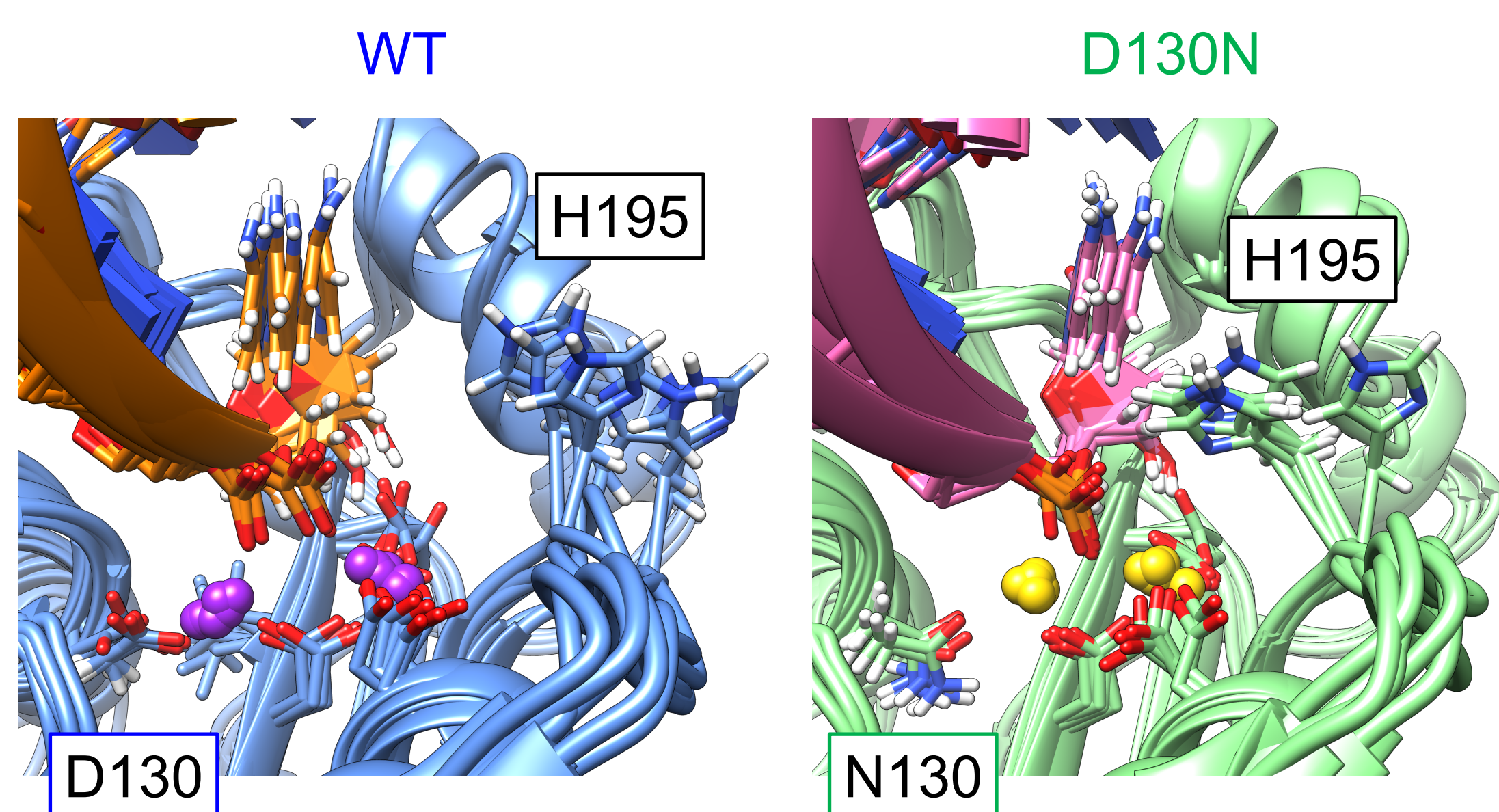
● 相互作用グラフ

- アミノ酸・核酸の残基, イオンなど: 点 (ノード)
- 水素結合, イオン結合などの相互作用: 線 (エッジ)

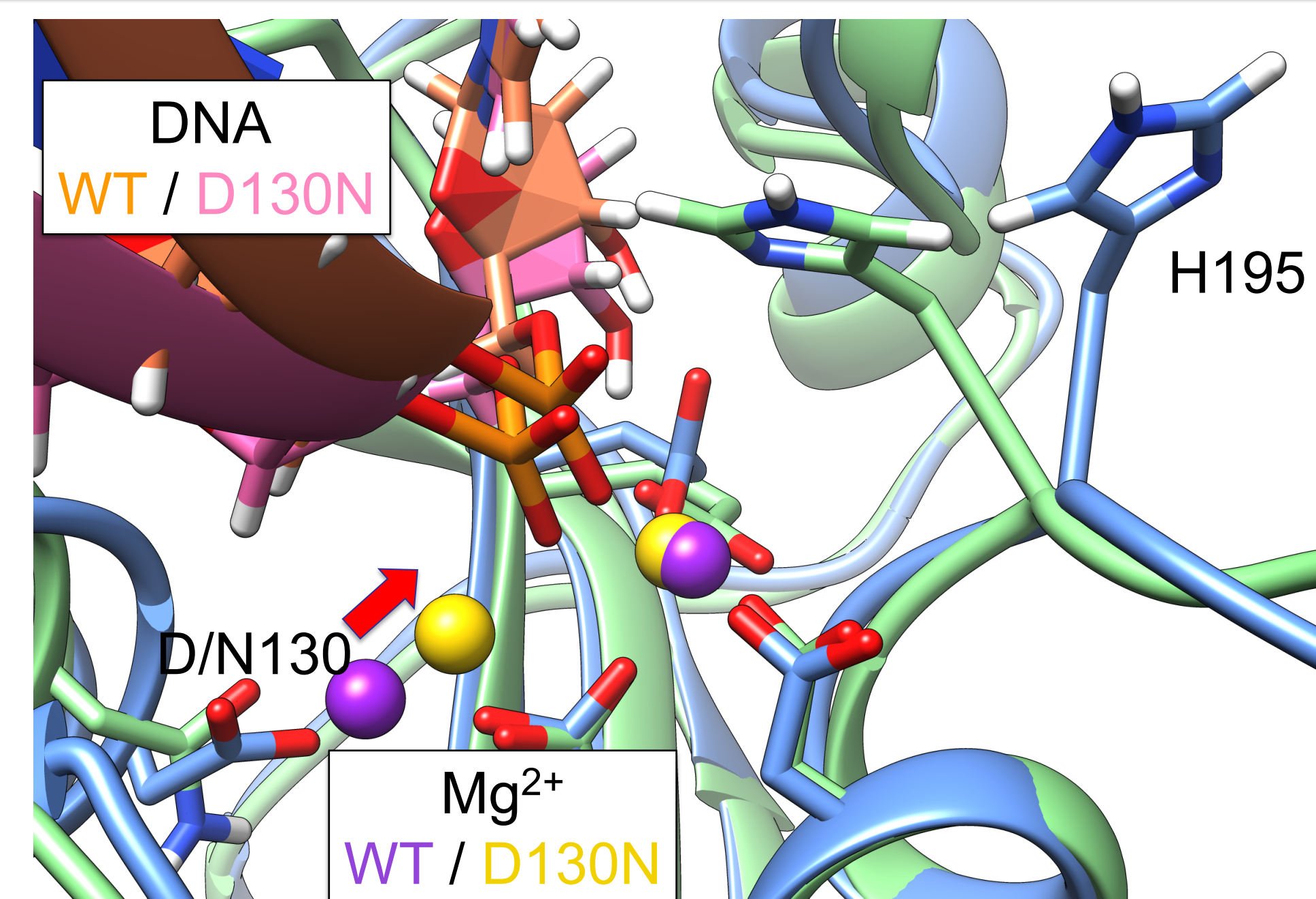
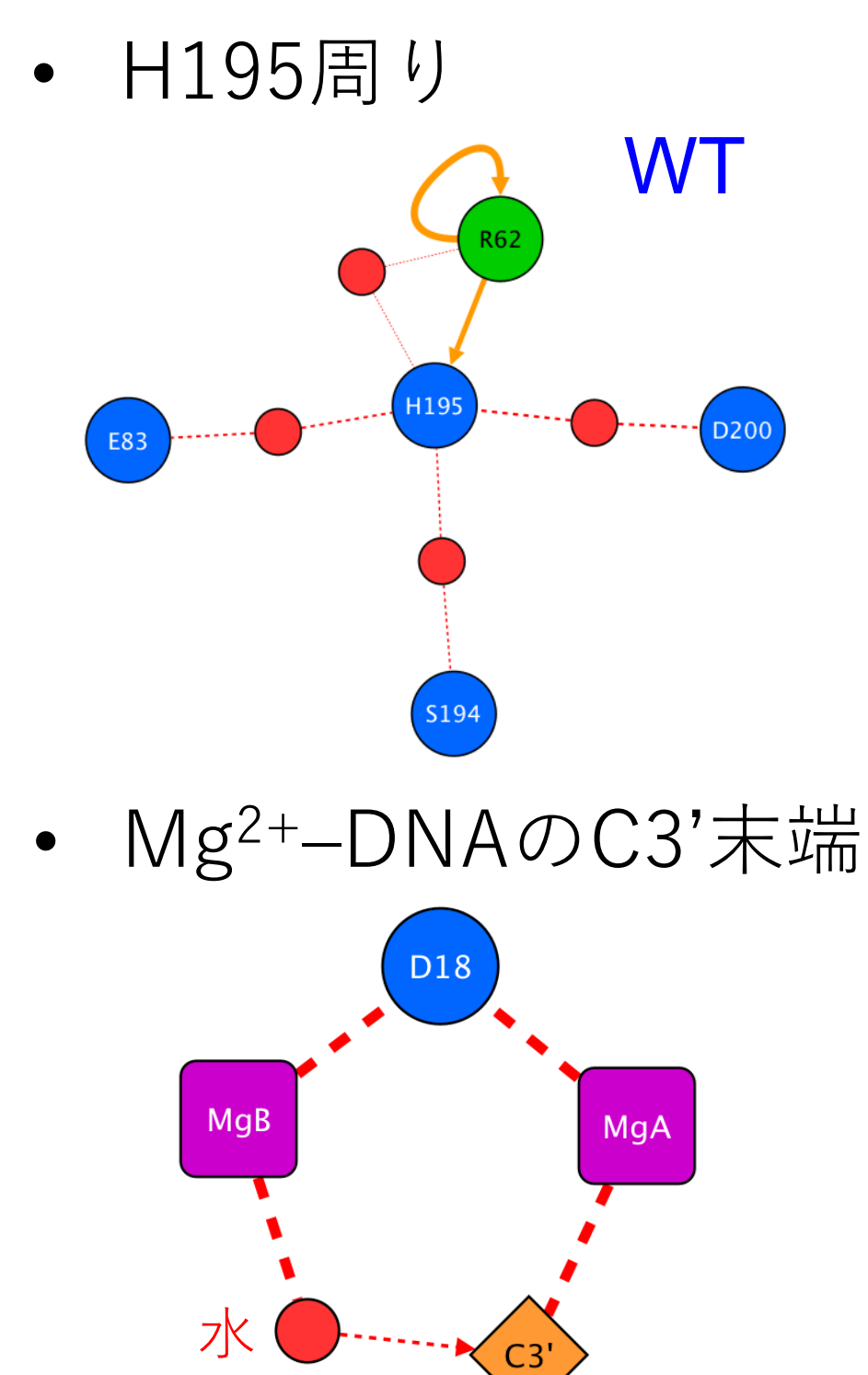


結果

● Snapshot@150 ns



● 相互作用グラフ



➢ N ($CONH_2$)はD (COO^-)ほど強く Mg^{2+} を引き寄せることができないため、 Mg^{2+} が中央に寄る

Y. Endo, T. Koga, H. Otaki et al., Clin. Immunol. 227, 108732 (2021)

まとめ

- TREX1-dsDNA複合体(野生型 & D130N変異型)をMDシミュレーションと相互作用グラフで解析
- D130N変異型では
 - ① H195の側鎖が活性中心側に閉じたまま
 - ② 両方の Mg^{2+} イオンがDNAのC3'末端と直接相互作用する
 - ③ Mg^{2+} イオン間の距離が変化する (D→Nへの変異で電荷が変わったことが主な原因)
→DNA分解反応の効率が低下する可能性がある (③)
→反応が起きたとしても分解後の生成物が適切にリリースされない可能性がある (①②)
- 不要な核酸が蓄積されることで異常な免疫反応に繋がることが予想される

謝辞

本研究は以下の助成を受けています。

- “Initiative on Promotion of Supercomputing for Young or Women Researchers” from the Information Technology Center, the University of Tokyo
- GSK Japan Research Grant 2021
- JSPS KAKENHI Grant Number 19K16058