

青色光受容体蛋白質における DNA 修復メカニズムの理論的研究
Theoretical Study of DNA Repair Mechanism by Blue-Light photoreceptors

佐藤竜馬、倭剛久

Ryuma Sato and Takahisa Yamato

名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻

Department of Physics, The University of Nagoya, Nagoya Aichi

DNA は紫外線が当たると損傷することが知られている。紫外線による DNA 損傷には主に2種類あり、DNA 内の隣り合ったチミンが共有結合するシクロブタンピリミジンダイマー(CPD)と6-4光産物がある[1]。青色光受容体蛋白質である DNA photolyase および Cryptochrome DASH(Cry-DASH)は補因子としてフラビンアデニンジヌクレオチド(FADH⁻)を持っている。この補因子は自身で紫外線のエネルギーを吸収し励起する(FADH^{-*})。そして FADH^{-*}から CPD へ電子が移動(Forward Electron Transfer: FET)し、移動した電子がCPD内を移動し結合を切る。修復が終わると電子はチミンダイマーから FADH⁻へ移動(Back Electron Transfer: BET)して一連の修復サイクルが終了する[2]。近年我々は DNA photolyase における FADH^{-*}から CPD への電子移動反応を計算生物物理的手法を用いて解析した。その結果、CPD の 3'チミン近傍に位置しているアミノ酸残基(メチオニン: Met-353)が重要であることを明らかにした[3]。

本研究では DNA photolyase の BET および Cry-DASH の FET、BET を理論的に解析した。Cry-DASH は DNA photolyase と一次構造で配列類似性が高く、Met-353 と同様の部位がグルタミン(Gln-395)に置換されている[4]。解析手法としてまず、AMBER プログラムパッケージを用いて分子動力学(MD)シミュレーションを行い構造サンプリングした。次に、MD シミュレーションによって得られたスナップショット全てに拡張ヒュッケル法を用いた量子化学計算を行い電子移動速度、トンネリングカレントおよびトンネリングカウントを計算した。そして、得られたトンネリングカレント、トンネリングカウントから電子がどのような経路を通過して移動しているかを特定した。

解析結果は、DNA photolyase の BET において FET と同様に Met-353 を電子が経由していることがわかった。Cry-DASH の FET は DNA photolyase で重要であるとされた Met-353 と同様の部位に位置している Gln-395 を経由することがわかった。BET に関しても FET と同様に Gln-395 を経由することがわかった。つまり、青色光受容体蛋白質における電子移動反応では CPD の 3'チミン近傍にあるアミノ酸残基が電子の移動経路として重要であるということがわかった。

本発表では上記で特定されたアミノ酸残基を含んだ電子の移動経路を詳細に示し、DNA 修復について言及する予定である。

- [1] Maul, M. J, et al., Crystal Structure and Mechanism of a DNA (6-4) Photolyase, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, (2008), 10076-10080.
- [2] A. Sancar, Structure and Function of DNA Photolyase, *Biochem*, **33**, (1994) 2-9.
- [3] Y. Miyazawa, et al., Discrimination of class I cyclo butane pyrimidine dimer photolyase from blue light photoreceptors by single methionine residue, *Biophys. J.*, **94**, (2008), 2194-2203.
- [4] R. Pokorny, et al., Recognition and repair of UV lesions in loop structures of duplex DNA by DASH-type cryptochrome, *PNAS*, **105**, (2008) 21023-21027.