

脱ワトソン・クリックの核酸化学 (69): 神経変性疾患に関連する RNA 四重鎖とジペプチドリピートの分子シミュレーションによる相互作用の解析

(甲南大 FIBER¹・神戸大院システム情報学²・甲南大 FIRST³) ○大山 達也¹・建石 寿枝¹・田中 成典²・杉本 直己^{1,3}

Nucleic Acids Chemistry beyond the Watson-Crick Double Helix (69): Analysis of interactions between RNA G-quadruplexes and dipeptide repeats related to neurodegenerative diseases (¹FIBER, Konan University, ²Graduate School of System Informatics, Kobe University, ³FIRST, Konan university) ○Tatsuya Ohyama,¹ Hisae Tateishi-Karimata,¹ Shigenori Tanaka,² and Naoki Sugimoto^{1,3}

The accumulation of repeated RNA sequences and poly-dipeptides produced from repeated DNA sequences causes cytotoxicity and ultimately leads to neurodegenerative disease.¹ However, it is not clear the interactions between accumulated poly-dipeptides and how the accumulation occurs and progresses.² In this study, we investigated the behavior and interactions in a RNA G-quadruplex composed of GGGGCC repeated sequence³ (Figure 1) transcribed from *C9orf72* with oligo-dipeptides composed of Gly-Ala, Gly-Pro and Gly-Arg using molecular dynamics simulations and electronic state calculations. As results, these oligo-dipeptides involved the RNA G-quadruplex in the accumulation by hydrogen bonds and CH- π interactions. We will discuss the detail interactions between oligo-dipeptides and RNA G-quadruplex in our presentation.

Keywords : G-quadruplex; Dipeptide repeats; Liquid-Liquid phase separation; Molecular dynamics simulation; Interaction analysis

遺伝子上の繰り返し配列から産生される RNA やポリジペプチドは、細胞内に集積することで毒性を示し、神経変性疾患の原因となる¹⁾。しかし、集積したポリジペプチド間の相互作用や、詳細な集積メカニズムは未だ明らかになっていない²⁾。本研究では *C9orf72* 遺伝子から転写される GGGGCC の繰り返し配列によって構成される RNA 四重鎖³⁾ (Figure 1) と Gly-Ala、Gly-Pro、Gly-Arg のオリゴジペプチドの繰り返し配列を含む系について分子動力学計算と電子状態計算を用いて解析した。その結果、これらオリゴジペプチドは、水素結合や四重鎖の G-quartet と相互作用する CH- π 相互作用などを介して複数の四重鎖を巻き込んで集積することがわかった。本発表ではこれらの詳細な相互作用や集積メカニズムを議論する。

1) K. Mori, S.-M. Weng, T. Arzberger, S. May, *et al.*, *Science*, **2013**, 339, 1335–1338. 2) S. Takahashi, J. Yamamoto, A. Kitamura, M. Kinjo, N. Sugimoto, *Anal. Chem.*, **2019**, 91, 2586–2590. 3) K. Reddy, B. Zamiri, S. Y. R. Stanley, R. B. Macgregor, C. E. Pearson, *J. Biol. Chem.*, **2013**, 288, 9860–9866.

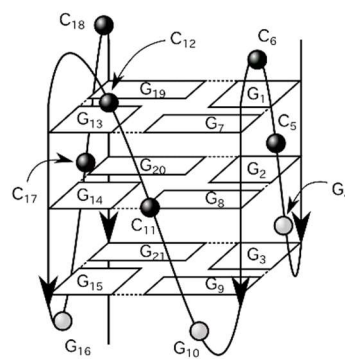


Figure 1. Schematic structure of RNA G-quadruplex.