

29TC-am03

REIC/DKK3 はなぜ Wnt 経路を制御しないのか？ 分子シミュレーションによるアプローチ

○藤井 康之¹, 公文 裕巳^{1,2}(¹岡大ナノバイオ,²岡大医)

【目的】DKK 遺伝子族は骨形成や発生に重要な Wnt 経路の制御因子として知られており、DKK1~4 の 4 遺伝子から構成される。相互に高い配列類似性からその進化的類縁関係は明らかであるが、Wnt 経路に対する制御機能はメンバーによって異なる。例えば DKK1 は常に拮抗的であるのに対し、DKK2 は促進的に働く場合があり、さらにがん抑制遺伝子として知られる DKK3(REIC)は制御活性を示さないという報告がある。本研究では、DKK たんぱくの Cys-rich 領域 2(C2)とその受容体である LRP5/6 との複合体構造の予測データから、DKK3 が Wnt 経路を制御しない原因の究明を試みた。【方法】マウス DKK2C2 の立体構造(PDB コード:2JTK)を鋳型としてヒト DKK1~4 の立体構造をモデル化した。また、ヒト LRP5/6 を構成する 4 つの β -propeller 領域(PD)は、ヒト LDL 受容体(1IJQ)を鋳型としてモデルを構築した。モデル化には Modeller v6.2 と分子動力学(MD)計算プログラム AMBER10 用いた。さらに、たんぱく-たんぱくドッキングプログラム RDOCK で複合体構造をサンプリングし、desolvation 自由エネルギー変化(ΔG)が最も大きい複合体を結果として採用した。各複合体のうち、最も安定と予測された DKK1C2-LRP5PD2 複合体については、5ns に相当する MD 計算を実行した。【結果および考察】DKK3C2 の複合体では、DKK1, 2, 4C2 との複合体と比べ全体的に ΔG が低い傾向が観察された。例えば、hLRP5PD2 との ΔG は、DKK1, 2, 4 は -56, 55, -48 kcal/mol であるのに対し、DKK3 では -31kcal/mol であった。さらに、DKK1C2-LRP5PD2 の MD 計算の結果、C2 の中心(K222-H229)に分子間水素結合系のホットスポットが観測された。DKK3C2 では、この領域に相当するドメインの C 末端の直後に特異的な 10 アミノ酸長の挿入があり、このアミノ酸挿入による立体構造の変化が LRP5 の正常な認識を阻害していると考えられる。