

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5280247

ชื่อโครงการ : การออกแบบโปรตีน zinc finger โดยวิธีทางคอมพิวเตอร์ สำหรับการจดจำลำดับเบสบนสายดีเอ็นเอ

ชื่อนักวิจัย : อ.ดร.สุวัฒน์ จิรานุสรณ์กุล
ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail Address : supatj@pharmacy.cmu.ac.th และ supatjira@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ : 24 เดือน (16 มีนาคม 2552 ถึง 15 มีนาคม 2554)

เทคนิคการจำลองพลวัตของโมเลกุลนำมาใช้เพื่อศึกษาอันตรกิริยาระหว่างโปรตีน zinc finger (ZFP) ที่ออกแบบกับสายดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสจำเพาะสำหรับเอนไซม์อินทิเกรสของไวรัสเอชไอวี-1 และสายดีเอ็นเอที่ไม่มีลำดับเบสจำเพาะ โดยอาศัยข้อมูลโครงสร้างผลึกสามมิติจากการหักเหของรังสีเอกซ์ของสารประกอบ ZFP 6 โมดูลที่ออกแบบกับสายดีเอ็นเอ (PDB code 2I13) นำมาสร้างแบบจำลองโมเลกุลของ ZFP ที่เข้าจับกับส่วนลำดับเบส 2-long terminal repeat (2LTR) circle junction และกับลำดับเบสที่ไม่จำเพาะ จากนั้นจึงทำการจำลองพลวัตของแบบจำลอง เพื่อศึกษาข้อมูลรูปแบบการจดจำลำดับเบสของ ZFP และคำนวณหาพลังงานยึดจับสัมพัทธ์ด้วยวิธี molecular mechanics/generalized Born surface area (MM/GBSA) ซึ่งพบว่า ZFP มีพลังงานยึดจับระหว่างลำดับเบสเป้าหมายและที่ไม่ใช่เป้าหมายที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากนั้นจึงทำการศึกษาพลังงานการสลายพันธะยึดจับของกรดอะมิโนแต่ละตำแหน่งบน recognition helix ของแบบจำลองโมเลกุลที่จำเพาะระหว่าง ZFP กับ 2LTR ซึ่งพบว่าหากทำการปรับเปลี่ยนกรดอะมิโน E162 ที่อยู่ในตำแหน่ง +6 ของ recognition helix ไปเป็นกรดอะมิโนที่มีประจุบวกมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความแข็งแรงในการเข้าจับและอาจเพิ่มความจำเพาะในการเข้าจับของ ZFP ต่อเป้าหมาย 2LTR ได้อีกด้วย ดังนั้นผลการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ในการปรับปรุงการออกแบบโปรตีน zinc finger ให้มีความสามารถในการเข้าจับกับลำดับเบสเป้าหมายได้ดียิ่งขึ้น

คำหลัก : เอชไอวี-1; ตัวยับยั้งอินทิเกรส; โปรตีน zinc finger; 2-LTR-circle junctions; การจำลองพลวัตของโมเลกุล

Abstract

Project Code : MRG5280247

Project Title : Computational design of zinc-finger proteins for recognition of DNA sequences

Investigator : Supat Jiranusornkul, Ph.D.
Department of Pharmaceutical Sciences,
Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

E-mail Address : supatj@pharmacy.cmu.ac.th และ supatjira@hotmail.com

Project Period : 24 months (16 March 2009 to 15 March 2011)

The interactions of a designed zinc-finger protein (ZFP) with DNA containing the specific recognition sequence of the HIV-1 integrase and with a non-specific DNA were studied with molecular dynamics simulation techniques. Molecular models of the designed ZFP bound to the 2-long terminal repeat (2LTR) circle junction and to a non-specific sequence were constructed based on an X-ray crystallographic structure of a designed six finger motif-DNA complex (PDB code 2I13). Molecular dynamics simulations were employed to gain structural insights into DNA recognition patterns of the designed ZFP. The molecular mechanics/generalized Born surface area (MM/GBSA) approach was then used to calculate relative binding interactions. The results showed that the binding enthalpies of the specific and non-specific DNA binding to the designed ZFP differed significantly. The pairwise decomposition method was further applied to calculate the interactions between each recognition residue and the 2LTR target. Mutations of E162 at the position +6 of the recognition helix to positively charged amino acid residues are likely to enhance the binding affinity of the designed ZFP to the 2LTR site. This finding may have significant implications for zinc finger design toward improvement of its binding affinity

Keywords : HIV-1; integrase inhibitor; zinc finger protein; 2-LTR-circle junctions; molecular dynamics simulation