

2023 年度年次報告書

原子・分子の自在配列と特性・機能

2022 年度採択研究代表者

新津 藍

理化学研究所 生命機能科学研究センター

チームリーダー

自在配列膜貫通ペプチド精密設計法の開発と機能開拓

研究成果の概要

本研究は、膜貫通ペプチド会合体の配列—立体構造相関を会合の動的構造情報も含めて理解し、その知見に基づいて膜貫通領域の最小単位となる α ヘリックスペプチドを設計していくことで、脂質二重膜中でのペプチドの会合数・結合親和性を自在に制御し、さらに設計した自在配列膜ペプチドの特性を生かして新しい人工膜タンパク質の機能開拓を目指す。そこで、1) 分子動力学計算による人工設計膜貫通ペプチドの会合メカニズム予測、2) 自在配列膜ペプチドの *de novo* 設計、3) 自在配列膜ペプチドを基盤とした人工生合成系の構築、の3つの研究課題を連動させながら実施する。本年度の成果として1)の分子動力学計算について報告する。

本研究ではこれまでに設計・合成した7量体を形成するペプチドについて、A. 水中から膜表面への結合、B. 膜表面から膜内挿入と会合、の2段階に分けた全原子分子動力学計算を実施した。Aでは前年度に準備したペプチド1本の初期構造を用いて独立した計算を複数回行い、膜表面への結合構造をサンプリングした。その結果、ペプチドは膜貫通しないものの膜の疎水領域まで入り込むと予測された。次にBでは、Aで得られた構造を基に16本のペプチドを膜表面に配置し、20万原子で8マイクロ秒の計算を実施した。計算結果の解析から、設計ペプチドの会合は膜タンパク質折り畳みの最も基本的な分子機序として提唱された2状態モデルと一致することが示唆された。また膜表面に結合したペプチドと膜貫通ペプチドが相互作用する過程もサンプリングされ、2状態モデルからさらに協調的にペプチド挿入・会合が起こると予想された。今回の計算時間では完全な7量体形成は確認されなかったが、計算時間の延長および先の計算で得た膜貫通ペプチド会合体をより密に配置した新たな計算システムを用いることで全体の分子機序が明らかになると期待される。