

相分離ペプチドの合理的設計と物性

(東北大多元研¹・東北大院生命²・東北大理³・東北大院理⁴・名古屋大院情報⁵・富山大薬⁶) ○飯藤淳実^{1,2}・マウラナリエファイ^{1,3}・岩城奈那子^{1,4}・上林さおり¹・小池亮太郎⁵・池田恵介⁶・鎌形清人^{1,2,3,4}

Physical properties of phase separating peptide condensates rationally designed from phase separating protein (¹*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials (IMRAM), Tohoku University*, ²*Graduate School of Life Science, Tohoku University*, ³*Department of Chemistry, Faculty of Science, Tohoku University*, ⁴*Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University*, ⁵*Graduate School of Information Science, Nagoya University*, ⁶*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama*.) ○Atsumi Hando^{1,2}, Maulana Ariefai^{1,3}, Nanako Iwaki^{1,4}, Saori Kanbayashi¹, Ryotaro Koike⁵, Keisuke Ikeda⁶, and Kiyoto Kamagata^{1,2,3,4}

In living cells, liquid droplets, formed by liquid–liquid phase separation (LLPS) of phase-separating (PS) proteins, concentrate biomolecules and enable high efficiency biochemical reactions inside them. PS proteins form droplets via weak but multivalent interaction between their long intrinsically disordered regions (IDRs). On the other hand, rational design of short phase-separating peptides (PS peptides) remains a challenge. In this study, we developed a rational design method of non-natural PS peptides that possess following two abilities: (1) phase separation by self-association (2) selective uptake of target protein into peptide droplet. As a proof of concept, we designed five PS peptides targeting natural PS protein p53 and confirmed that (1) they self-associate into liquid droplets or solid aggregates and (2) p53 is recruited into PS peptide droplet. Comparison of multiple PS peptides revealed that the uptake of target protein p53 into PS peptide droplets can be controlled by modulating the intermolecular interactions between the peptides. By recruiting p53 into the droplets, PS peptide droplet functioned as p53 aggregation suppression capsule.

Keywords : *Liquid–Liquid Phase separation; Peptide Design*

相分離タンパク質は液-液相分離により液滴を形成し、液滴内に生体分子を集合させることで、高効率な生化学反応を実現している。相分離タンパク質は、長い天然変性領域を介し、弱いが多価的に相互作用して液滴を形成する。一方で、短いペプチドの相分離を合理的に設計することは挑戦的な課題である。本研究では、天然の相分離タンパク質の配列に基づいて、(1) 単独で液滴を形成し、(2) この液滴に標的タンパク質を取り込む非天然の相分離ペプチドの設計法を考案し、実験的検証を行った。この方法を用いてモデル相分離タンパク質 p53 から 5 つのペプチドを設計したところ、(1) 単独で液滴または凝集体を形成し、(2) 液滴に標的タンパク質 p53 を取り込む、上記の 2 つの条件を満たす相分離ペプチドの作製に成功した。複数の設計ペプチドの比較から、ペプチド間の相互作用を調節することで、液滴への p53 の取り込みが制御できることが分かった。最後に、相分離ペプチドの液滴は、p53 を内包することにより p53 の凝集体形成を抑制できるカプセルとして機能することが分かった。