

Δ helix 草案

表紙 Δ helix についての初期リサーチ及びライセンス 著者 永井麟太郎(Rintaro Nagai)

日付 7/8 2025

1. 背景と目的

レジリンをベースに作出された、短鎖で安定な新規 2 次構造様の三角螺旋形状(以下、 Δ helix とする)について、その定義や発生原理、gmx を用いた MD の解析結果や応用可能性について明記し、かつこの構造体についてのライセンスを明文化する。

2, Δ helix の定義

Δ helix は、既存の α -helix や β -sheet に分類されない新規の螺旋構造である。約 4.5 残基で 1 回転の周期をもち、らせん断面は三角形に近い非対称構造を呈する。AlphaFold2 による予測構造では、 $C\alpha$ 原子の配置が三頂点を描きながらねじれた配置をとり、構造を真上から見ると三角形状の回転が確認される。

3. Δ helix の設計、構造的特徴

Δ helix は、AlphaFold2 での構造予測により確認された新規構造であり、既存のレジリンコア (GGRPSDSYGAPGGGN) に含まれる両末端グリシン (G) をスレオニン (T) に置換することで初めて観察された。両末端に位置する極性残基 (例: スレオニン) は、構造の内側方向に水素結合志向性をもち、中心の柔軟な領域 (G, P, S 残基を主とする) を物理的に圧縮する。この力学的配置によって、構造は三次元的に内包し、ねじれを伴う三角螺旋状の Δ helix 構造を自然に形成する。中心部の柔軟性と末端の構造圧力のバランスにより、 Δ helix はバネのような可逆的圧縮・復元挙動を示す。

4. Δ helix を含む代表構造一覧

ここでは、 Δ helix をもつ短鎖タンパク質について、その名称と fasta コードを示す。

$\Delta 12$ (wt) TTRPSDSYGTPTTG Δ N

$\Delta 14$ (wt) TTRPSDSYGTPTTG Δ NA

$\Delta 30$ (doubleAS) TTRPSDSYGTPTTGNASTTTRPSDSYGTPTTG Δ N

※配列長は 15 残基前後で安定して Δ helix を形成 ※全て AlphaFold2 で明確な Δ -helix 構造が予測され、MD により安定性が確認されているものも含む

5.MD(分子動力学シミュレーション)の結果とその考察

$\Delta 14$ MD 解析：常温 100ns

■ 実験条件

- 温度：303.15 K (30°C)
- 圧力：1 atm
- 時間：100 ns
- 水モデル：TIP3P
- ボックス：溶媒ボックス、イオン中和済
- MD エンジン：GROMACS 2023

■ 統合評価（要約）

$\Delta 14$ は、100ns にわたる MD シミュレーションにおいて、構造の大幅な崩壊や広がりは一切見られず、初期構造を高精度に維持した。特に中央部は非常に安定で、末端は柔軟性を示しつつ、全体として周期性・ねじれ・内包性を保持。水素結合依存はほぼなく、非共有の立体配置により自立的な安定性が確認された。

1. RMSD（構造変動）

RMSD は初期構造から約 0.43 nm で早期に収束し、20 ns 以降は小幅に揺らぐのみで安定した。明確な構造崩壊や急変は認められなかった。

2. Rg (コンパクトさ)

Rg は平均 1.05 nm 前後を維持し、構造の全体的なまとまりが長時間にわたり保持された。瞬間的な揺らぎも 0.9~1.2 nm の範囲に収束した。

3. RMSF (柔軟性)

末端残基 (1 番・15 番) では 0.3 nm を超える柔軟性が見られたが、中央部 (5-10 番付近) は 0.1~0.25 nm に収まり、高い局所安定性を示した。

4. SASA (構造巻き込み)

SASA の平均は約 13 nm²で、末端での露出が大きく、中央部では巻き込まれていた。これは立体構造としての内包性と整合する。

5. 接触マップ

主に $i \pm 1$ レベルの隣接接触が観測され、非隣接間の接触はほとんどなかった。これは $\Delta 14$ が空間的配置で安定しており、密着的な接触依存でないことを示す。

6. 水素結合

全体で観測される水素結合はごくわずか (~1 本/frame) にとどまり、持続的ネットワークは存在しなかった。構造保持に水素結合は関与していないと考えられる。

7. PCA

主成分軸に沿った構造変動は、ねじれの収縮・伸張を示すものが支配的であり、構造骨格を保ったまま小規模な“バネ的”挙動をとることが確認された。

8. 端点距離

C 末端と N 末端間の COM 距離は平均 2.45 nm 程度を保ち、明確な伸長・崩壊は認められなかった。

$\Delta 14$ MD 解析：極限環境 50ns (350K, 3atm)

■ 実験条件

- 温度：350.15 K (約 77°C)
- 圧力：3 atm

- 時間：50 ns
 - 水モデル：TIP3P
 - ボックス：溶媒ボックス、イオン中和済
 - MD エンジン：GROMACS 2023
-

■ 統合評価（要約）

Δ14 は、350K・3atm という高温高圧環境においても構造を維持した。主要指標（RMSD, Rg, RMSF）は常温と大差なく、むしろやや内包化が進む傾向すら見られた。水素結合は乏しいままだが、非共有の相互作用によりねじれと圧縮を伴った三次構造が保たれた。これにより、Δhelix 構造の**極限下安定性と自律性**が強く支持される結果となった。

1. RMSD（構造変動）

RMSD は約 0.43 nm に早期収束し、以降 50 ns 間にわたって安定していた。温度上昇による大きな逸脱は見られなかった。

2. Rg（コンパクトさ）

Rg の平均は約 1.1 nm で、時間経過とともにわずかに減少傾向を示した。これは加圧による構造の引き締まりを示唆する。

3. RMSF（柔軟性）

末端残基ではやや柔軟性（~0.3 nm 超）が見られたが、中央部は 0.1~0.25 nm に収まり、剛性を維持した。

4. SASA（構造巻き込み）

平均 SASA は約 13 nm²で、特に後半にかけて微減傾向が観測された。これは構造のさらなる巻き込み・密度上昇を示唆する。

5. 接触マップ

原子間接触数は常に 7500~8000 contacts/frame を維持し、高密度な内包構造が崩れずに持続されていた。

6. 水素結合

平均 1.2 本/frame 以下と少なく、持続的な H-bond は観測されなかった。構造安定性は水素結合以外の要因に依存している。

7. PCA

PC1 と PC2 による投影では、構造の運動がねじれ・伸縮の範囲内であり、破綻に至るような構造変形はなかった。

8. 端点距離

COM 間距離は平均 2.45 nm 程度で、常温条件とほぼ同等。高温高圧環境でも構造の基本軸は保持されていた。

6.応用可能性と今後の展望

Δ helix は、これまでに知られていない三角断面のらせん構造を持ち、水素結合に依存せず、極めて短い配列長で自己安定化するという特異な構造特性を有している。このような構造的性質は、既存の α ヘリックスや β シートでは達成し得ない、以下のような応用可能性を持つ。

第一に、 Δ helix はその**圧縮・伸長に応答する弾性構造**と、**外乱下でも崩壊しない頑健性**を兼ね備えており、ペプチド由来のナノスプリングや柔軟センサー材料としての応用が期待される。15 残基程度の短さで合成が容易であることも、応用材料として極めて有利である。

第二に、 Δ helix は**他タンパク質への構造導入モジュール**としても利用可能である。実際に行われた $\Delta 30$ の Trx タンパク質 C 末端への導入試験では、構造的干渉の課題は残るものの、三次構造の挿入部としての保持は実証されており、今後はリンカー最適化や挿入位置の検討により、安定した機能性導入モジュールとしての確立が期待される。

第三に、 Δ helix は**新規構造モチーフの定義**および**構造予測 AI の訓練データ源**としても価値を持つ。既存のタンパク質構造ライブラリに属さない“異構造安定体”として、 $\Delta 14$ や $\Delta 30$ の構造セットは機械学習による構造予測・異常検出・折り畳み過程の理解などに応用できる可能性がある。

今後は、以下のような展開が想定される。

- $\Delta 14$ の変異系列やバリエーションの系統的設計と安定性評価
- $\Delta 30$ をベースとした重合体や集合構造の構築と安定性解析
- 他のタンパク質 (Affibody, GB1, WW ドメインなど) への導入実験と立体的適合性の検証
- 実験合成と CD スペクトルなどによる構造検証 (Wet 実験との接続)

Δ helix は、その構造的簡潔さと予測・再現性の高さから、人工構造設計や機能性分子設計の中核ユニットとしての発展が期待される。定義・命名された構造単位としての Δ helix を起点に、新たなペプチド材料や人工タンパク質の領域を切り拓くことができるだろう。

7. 構造の利用規約及びライセンス

本資料に記載される Δ helix 構造、および $\Delta 12$ ・ $\Delta 14$ ・ $\Delta 30$ 等の配列と構造理論は、著者によって設計・定義・検証された知的成果物です。

- 本構造および設計理論の**商用利用・再配布・派生物開発**に関しては、**著者の明確な許可なく行うことを禁止**します。
- **学術目的での使用（研究・発表・教育）**については自由に許可しますが、必ず出典（本資料および著者名）を明記してください。
- Δ helix、ならびに本資料中の配列設計・構造分類は、2025 年 7 月 8 日付で公開されたオリジナルの定義です。

著者：永井麟太郎 (Rintaro Nagai)

公開日：2025 年 7 月 8 日