

## 分子動力学シミュレーションによる脂質フリッパーゼ MurJ の機能サイクルにおけるイオンの役割

(東理大院理<sup>1)</sup>) ○村田 景菜<sup>1</sup>, 森 貴治<sup>1</sup>

Role of Ions in the Conformational Cycle of Lipid Flippase MurJ using Molecular Dynamics Simulations(<sup>1</sup>*Graduate School of Science, Tokyo University of Science*) ○Keina Murata<sup>1</sup> and Takaharu Mori<sup>1</sup>

In the synthesis of the cell wall in Gram-negative bacteria, the lipid flippase MurJ plays a crucial role. MurJ is a membrane protein that flips Lipid II, the precursor of peptidoglycan, a major component of the cell wall, from the inner side to the outer side of the inner membrane. MurJ adopts a V-shaped structure composed of 14 transmembrane helices and undergoes transitions between five distinct states during its functional cycle. These transitions are thought to involve not only the binding and release of Lipid II but also the coordination of Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> ions within the transmembrane region of MurJ. However, the correlation between the structural changes of MurJ, ion coordination, and the movement of Lipid II remains poorly understood. To address this, the present study focuses on the structural transition of MurJ from the Inward closed to the Inward open state. Molecular dynamics (MD) simulations were performed in the absence of Lipid II under various conditions, altering the coordination and concentration of ions, to investigate the relationship between the structural changes of MurJ and ion dynamics. The results revealed that the strength of ion coordination to the hydrophobic groove within MurJ varied depending on the type of ion, and Na<sup>+</sup> was stabilized in the presence of Cl<sup>-</sup>. Additionally, it was suggested that triggers for structural transitions may involve factors other than ions.

**Keywords :** *Molecular dynamics simulations, lipid flippase, integral membrane protein*

グラム陰性菌の細胞壁合成において、脂質フリッパーゼ MurJ が重要な役割を果たしている。MurJ は細胞壁の主要成分であるペプチドグリカンの前駆体である Lipid II を細胞内膜の内側から外側へと反転輸送させる膜タンパク質である。MurJ は 14 本の膜貫通ヘリックスで構成された V 字型の構造をしており、機能サイクルにおいて 5 種類の状態間を遷移する。これらの遷移には、Lipid II の結合や解離だけでなく、MurJ 膜貫通領域内での Na<sup>+</sup> や Cl<sup>-</sup> の配位も関係していると考えられているが<sup>1)</sup>、MurJ の構造変化とイオン配位、Lipid II 輸送の相関の詳細は未だによく分かっていない。そこで本研究では、MurJ の Inward closed 状態から Inward open 状態への構造遷移過程に注目し、Lipid II 非存在下においてイオンの配位や濃度を変えた種々の条件下で分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、MurJ の構造変化とイオンのダイナミクスの関係を調べた。計算の結果、イオンの種類により MurJ 内の疎水性溝への配位の強さに差があり、Na<sup>+</sup> は Cl<sup>-</sup> の存在により安定していることがわかった。また、構造遷移のきっかけは、イオン配位以外にもある可能性が示唆された。

1) A. C. Y. Kuk *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, **91**, 705-729 (2022)