

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：小杉貴洋

所属機関名・部局名・職名：大学共同利用機関法人自然科学研究機構分子科学研究所・協奏分子システム研究センター・助教

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

酵素活性や複合体形成能を持つ De Novo タンパク質の設計

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：古賀信康

(研究室名：蛋白質デザイン研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

***背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。**

近年、計算機を用いて主鎖構造も含めゼロから蛋白質を設計する技術が急速に発展し、多様な形の蛋白質が自在に設計されるようになってきた。しかしながら、高い酵素活性をもつ De Novo 設計酵素や回転対称な複合体を形成する De Novo 設計蛋白質の創出は依然として難しく、報告例はほとんど存在しない。De Novo 設計酵素では、天然の蛋白質やこれまでに設計された人工蛋白質に対して酵素活性を付与する方法が用いられており、酵素活性を目指して主鎖構造から設計されたことはなかった。そのため、活性部位に最適な主鎖構造が創られておらず、高活性のものが得られないだけでなく、設計できる酵素の種類も限られていた。また、複合体の設計では、複合体を構成する基になる De Novo 設計蛋白質に凹凸が少なく、平面的な界面しか設計できなかったため、一つのタンパク質から設計できる回転対称複合体の種類が限られていた。

そこで、本研究では以下の二つの研究を行う。(1)ATP 加水分解酵素をゼロから設計する、(2)凸凹な界面を用いて回転対称多量体を設計する。(1)では、これまでとは異なり酵素を主鎖構造から設計することで、目的の反応に最適な構造を創り出す技術を開発することを目指す。(2)では、凹凸な表面を持った De Novo 設計蛋白質を用いて、さまざまな回転多量体を設計できるような技術を開発することを目指す。

ATP 加水分解酵素の De Novo 設計では、すでに ATP 加水分解活性を持つ設計酵素が得られていたが、その活性は非常に低いものであった。本研究において、その設計酵素を詳細に調べることで、十分な活性が得られていない原因をいくつか突き止めることに成功した。

多量体蛋白質の設計では、すでにいくつかの多量体の設計に成功していた。それらの成果を論文にまとめているところである。