

・ 酵素の De novo デザインと共有結合性インヒビターを用いた反応場の最適化

原 秀太

・ 紹介文献

Design of activated serine-containing catalytic triads with atomic-level accuracy

Sridharan Rajagopalan, Chu Wang, Kai Yu, Alexandre P Kuzin, Florian Richter, Scott Lew, Aleksandr E Miklos, Megan L Matthews, Jayaraman Seetharaman, Min Su, John F Hunt, Benjamin F Cravatt & David Baker. (Nature Chemical Biology 10, 386–391 (2014))

・ 天然の酵素は、高い分子認識能・反応性を兼ね備えた触媒である。多くの酵素は、天然のアミノ酸に由来する有機官能基を用いて、これらの機能を獲得した。それらの酵素は、医薬品開発、生体機能や疾患の機能解明など、様々な分野に貢献している。しかし、その分子を持つ生物の生理条件に最適化されているため、使用目的が限られてしまう。そこで、設計した反応を加速する蛋白質性触媒 “人工酵素”を開発すれば、これらの分野に更なる発展をもたらす事が出来る。人工酵素を設計する一つの手法として、“遷移状態アナログ”に結合するタンパク質をスクリーニングする方法がある。遷移状態アナログとは、酵素反応において、基質が通る遷移状態の構造を模倣して設計された安定な化合物であり、設計した酵素活性を有するタンパク質は、この化合物と強く結合することができる。つまり、遷移状態アナログとの結合活性を利用してタンパク質をスクリーニングすれば、狙った活性を有するタンパク質が取得できる。しかし、酵素をスクリーニングするためのライブラリー設計の理論的設計は困難である。一方、この研究グループは、有機化学的な知見に基づき、天然のアミノ酸に由来する有機官能基を用いて、狙った反応の遷移状態構造を量子力学的な計算を用いてモデル化し、さらに、この計算された原子の位置情報を達成できるタンパク質候補をタンパク質データベースから検索するシステムを開発している。彼らは、これらのシステムを用いて、ディールスアルダーやアルドール反応を触媒する人工酵素を創出している (Science. 2010 Jul 16;329(5989):309-13. Science March 2008: Vol. 319 no. 5868 pp. 1387-1391) 今回、紹介する論文では、多くの加水分解酵素に保存されている Catalytic triad を上記のシステムを用いて人工的に構築している。またその酵素活性の最適化を達成するツールとしてアセチルコリンエステラーゼの共有結合性インヒビターである fluorophosphonate 用いている点が興味深く紹介することにした。