

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-3. タンパク質化学・タンパク質工学
小項目	1-3-5. ミューテーション

<p>概要（200字以内）</p> <p>近年の遺伝子実験手法の自動化、および蛋白質 X 線構造解析の進歩により、化学者でも蛋白質を分子化合物と捉え、部位特異的変異体を用いた研究が可能となった。各アミノ酸残基の酵素反応等への寄与の同定、その知見を利用した人工酵素の構築が行われ、最近ではさらに、蛋白質と人工金属錯体の複合化による不斉触媒酵素の開発や、蛋白質表面への金属粒子導入によるマテリアル作成へと、その活用の幅は年々広がっている。</p>	<p>蛋白質変異体作成の自動化 蛋白質X線構造解析の進歩</p> <p>↓</p> <p>化学者による蛋白質変異体実験の発展 蛋白質機能の改変 人工金属酵素の構築 蛋白質-金属ナノ材料の複合化</p> <p>↓</p> <p>蛋白質の精密巨大ナノ構造を利用した 機能物質の創成</p>
---	--

現状と最前線

<ul style="list-style-type: none"> ・ ヘム酵素への変異導入による高難度酸化反応の実現 ヘム酵素は温和な条件下で高い酸化活性種を生成するため、変異導入によって様々な基質の酸化反応が期待できる。我々はミオグロビン(Mb)のトリプトファンを変異によってヘム近傍に固定化することで、部位選択的なインドール環の酸化反応を達成した。また、Wong らは P450cam の活性中心へ 9 つの変異を導入することで、Arnold らは P450BM3 へのランダム変異導入によって、エタンの高難度水酸化反応を行う人工酵素の開発に成功している。 ・ 人工金属酵素への変異導入による不斉反応選択性の制御 金属酵素は蛋白質活性中心の内部空間で、ヘム等、補欠分子属の反応性を制御している。つまり、蛋白質内部空間に人工金属錯体を挿入することで、バルク状態とは異なった反応制御が期待できる。我々はこれまでにミオグロビンのキャビティーへ、ヘムの代わりに人工金属錯体を挿入した人工金属酵素の構築を行い (図 1)、蛋白質内部空間への変異導入により、酸化触媒反応の立体反応選択性の制御に成功している。 	<p>図 1 Mb キャビティーへの人工金属錯体の挿入</p>
--	---------------------------------

また、Ward らは、Rh 錯体をビオチンへ修飾することで、アビチン-ビオチンの安定な複合体形成機構を利用し、アビチンのキャビティーへの Rh 錯体の導入を行った(図 2)。蛋白質の変異体と Rh 錯体の配位子の組み合わせをコンビナトリアルスクリーニングすることで Rh 錯体によるケトンの水素化反応で 97 %ee の立体反応選択性が達成されている。

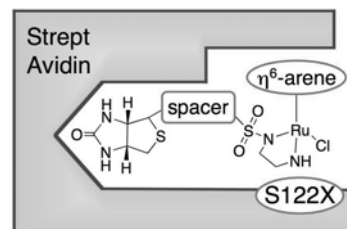


図 2 アビチン-Rh 錯体複合体

・ ペプチド認識アミノ酸配列の変異導入によるバイオナノマテリアルの構築

蛋白質は球状や棒状といった様々な構造を形成するため、近年、蛋白質構造を鋳型とした金属ナノ粒子や金属ナノワイヤーの構築が盛んとなっている。金属結合ペプチド鎖を蛋白質に変異導入することで、蛋白質を金属ナノ粒子作成の土台とすることが試みられている。Naik

らはフェリチン内部へ NPSSLFRYLPSD ペプチド鎖を導入し、フェリチン内部での銀ナノ粒子の生成を行い(図 3a)、Douglos らは Belcher らの CoPt ナノ粒子結合ペプチドを HSP 蛋白質内へ変異導入することで、CoPt ナノ粒子を HSP 内で作成し蛋白質ケージ内でのナノ粒子の磁気特性を報告している(図 3b)。また我々はチューブ状蛋白質 gp5C の末端に導入した His-Tag ドメインによって金ナノ粒子を中心としたテトラポッド状蛋白質集合体の作成に成功した(図 3c)。

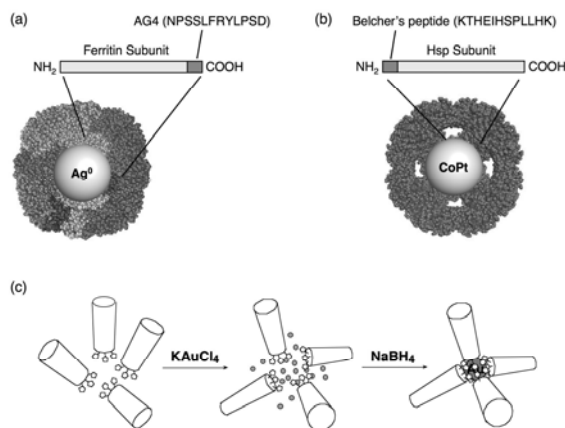


図 3 (a) フェリチン-銀ナノ粒子 (b) HSP-CoPt ナノ粒子 (c) 金ナノ粒子-gp5C テトラポッド構造体

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

メタンへのメタノールへの高難度水酸化反応の実現によるエネルギー問題への貢献。
蛋白質-ナノ粒子複合体による MRI 造影剤や磁気材料の開発。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

高反応性人工金属酵素による環境に優しい化学反応プロセスの開拓。
蛋白質-金属ナノ材料を用いた LSI 基盤の開発。

キーワード

・ ヘム酵素・人工金属酵素・不斉触媒反応・金属微粒子・バイオナノマテリアル