

小型エリスロポエチンの設計と合成

(阪大院理¹・阪大フォアフロント研究センター²・岡大院ヘルスシステム³)

○光定 和紀¹・真木 勇太^{1,2}・平尾 宏太郎^{1,2}・佐藤あやの³・梶原 康宏^{1,2}

Computational Design and Chemical Synthesis of Mini-Erythropoietin (¹Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ²FRC, Grad. Sch. Sci., Osaka Univ. ³Graduate School of Interdisciplinary Science and Engineering in Health Systems, Okayama University) ○Kazuki Mitsusada¹, Yuta Maki^{1,2}, Kohtaro Hirao^{1,2}, Ayano Satoh³, Yasuhiro Kajihara^{1,2},

Chemical synthesis of proteins has greatly developed; however, several problems remain. In the case of large proteins, the number of synthetic steps increases due to the repetitive peptide ligation and deprotection steps. Consequently, the synthesis requires longer synthetic time and large-scale production is difficult. To address this problem, we aimed to make a small-protein, while keeping its bioactive conformation using computational tools. We chose erythropoietin as the target and designed a miniaturized erythropoietin. We would like to present the details of our design and its chemical synthesis.

Keywords : Protein Synthesis, Glycoprotein, Protein Design, AlphaFold2

近年タンパク質の化学合成法は大きく発展し、様々なタンパク質を自在に合成できるようになってきた。サイトカイン類など生理活性を持つタンパク質の合成も行われてきたが、未だにその合成の難易度は高く、また、大量生産には至っていない。これは、タンパク質のサイズの大きさに依存し、ペプチド連結反応ならびに脱保護などの工程数が増えるためである。今回我々は赤血球の増殖を促すエリスロポエチン(EPO)を選び、その生理活性を保ったまま、タンパク質のサイズを小型化するデザインを検討した。受容体との結合に必要な配列を残し、そして、ヘリックス部位の位置の順番を入れ替えたアミノ酸配列をデザインした。また、AlphaFold2を用いて三次構造が保たれるかどうかを確認しながら行なった。次に、この小型化EPO(Mini-EPO)を3つのセグメントに分割し、固相合成後、順次連結しMini-EPOを合成した。同様の手順でN結合型糖鎖を3本持つMini-EPOも合成し、これらの活性評価を行なった。本発表ではこれら詳細を述べる。

Removing loop parts and then rearrangement of helix positions in polypeptide chain

