

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	改良型 SSN に基づく新規インシリコ酵素探索法の開発と応用				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	中野 祥吾
	研究協力者	所属・職名	静岡県立大学食品栄養科学部 ・助教	氏名	千菅 太一
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	中野 祥吾

講演題目
改良型 SSN に基づく新規インシリコ酵素探索法の開発と応用
研究の目的、成果及び今後の展望
ゲノムマイニングにより新規な遺伝子クラスターを探索するには、起点となる新規酵素が必要となる。情報科学的手法を用いて配列データベースから酵素探索を行う手法が数多く開発されているが、中でも深層学習を基盤とするツールは、教師データとして登録された反応を触媒する酵素の、高い精度での探索を可能にしつつある。一方で、「教師データの例外」にあたる新規酵素の探索は、現在でも難しい課題の一つである。上記の課題を解決できる手法として、教師なし学習に基づく配列クラスタリング法が存在する。本法の中でも配列相同性ネットワーク（SSN）解析法は、新規酵素の探索において広く利用されてきた。SSN 解析法は膨大な数の酵素アミノ酸配列（以下“酵素配列”とする）を、その類似性に基づいてクラスタリングできる（Oberge et al., JMB, 2023）。酵素配列はノードで表現され、配列間の類似性を評価するスコア値（例えば E 値）を基準としてノード間をエッジで繋ぐことで、SSN を作成できる。スコア上類似した酵素配列をクラスターとしてまとめることができ、機能的に関連する配列を一目で把握しやすくする利点を有する。 本年度は「酵素活性中心を含む局所配列」および「酵素アミノ酸配列の特徴をコードするベクトル」の異なる 2 つの配列類似性の指標に基づいて酵素配列を比較して SSN を作成、酵素配列のクラスタリングを実施する解析手法の確立を目指した。前者については、タンパク質言語モデル「ESM」に基づく最新のタンパク質 AI 技術を用いて、活性中心を構成するアミノ酸残基を抽出する手法を確立した。現在、その有用性を実験的に検証することを進めており、本法を応用することで、高機能な SortaseE の発見に成功、本成果について学術論文として発表した。後者について、ESM を用いて酵素アミノ酸配列を特徴ベクトルに変換、そのコサイン類似度を比較することで配列間の類似度を定量的に比較できることを確認した。本内容について実際に開発中の酵素デザインプログラムに実装し、その有用性を確認することができた。その他開発した手法を用いて複数の論文を出版することができた。