

研究区分	教員特別研究推進 国際共同研究・国際交流の推進
------	-------------------------

研究テーマ	協定締結・交流協定締結を目的とした台湾国立清華大学との共同研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
	研究分担者	所属・職名	清華大学・生命工学部・部長・教授	氏名	Hsin-Cheng Chiu
		所属・職名	清華大学・生命工学部・副部長・教授	氏名	Ruey-An Doong
		所属・職名	台湾アカデミア シニカ・准教授	氏名	Hsiao-Ching Lin
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二

講演題目	AI デザイン法を用いたフラビン依存性酸化酵素の機能改変
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>本研究課題では台湾国立清華大学との大学間協定締結を目的とし、研究交流の深化を図るべく、非経験的量子化学 (<i>ab initio quantum</i>) を基盤とした、反応遷移状態における計算化学、マイクロ秒レベルの分子動力学、タンパク質デザインとそれを用い化合物を生産するための生合成を合理的に構築に取り組む。本課題の達成による出口として、生物活性を持つ分子を新たに合成/生合成するための新しい方法論の樹立が挙げられる。そのためには、酵素機能の精密な解析が必要不可欠となる。目的とする方法論を確立するために、本研究課題で主要研究分担者として Hsin-Cheng Chiu 教授および Ruey-An Doong 教授との共同研究に取り組んだ。</p> <p>天然物の生合成酵素の中でもフラビン依存性酸化酵素 (FMO) は特に重要な役割を担っており、多種多様な酵素反応を触媒する。また、<i>Aspergillus fumigatus</i> 由来の FqzB のように、複数の基質を生成物に変換するものも存在し、天然物の構造多様化に貢献している。このことから、FMO の機能改変は天然物の構造多様化に貢献することが期待されるが、FMO はコンフォメーション変化に富み、酵素反応時に基質結合部位の一時的な構造変化を伴うことも多く、結晶構造解析を用いても効率的な機能改変は困難であった。そこで、近年注目されている機械学習を用いて、FMO のモデル酵素である PHBH の機能改変に着手した。</p> <p>機械学習による酵素の機能改変では、100-200 種類程度の限られた数の変異体酵素の活性を教師データとして機械学習をすることで、全パターンの変異体を網羅的かつ定量的に評価をすることが可能になる。よって、膨大なパターンの中から、活性が高い変異体を効率的に見つけ出すことが可能になる。また、本論文では、従来の Protein descriptor と最新のディープラーニングの2種類の機械学習を組み合わせることで高活性変異体を予測した。最終的に 44 種類の変異体の活性を実験的に検証すると、驚くべきことに、全てが野生型酵素よりも高い酵素活性を有していることが確認できた。また、その中で最も活性が強かった変異体は、PHBH-MWNL (M47, W185, N199, L210) であり、その生成物の収量は野生型と比較して約 50 倍向上した。</p>