

【バイオテクノロジー分野】

仮訳

より優れた酵素を作るアルゴリズム (アイルランド)

2024 年 6 月 20 日

アイルランド・ダブリン大学トリニティ・カレッジ等の科学者らが、酵素の進化の歴史をベースとしたアルゴリズムを開発し、機能改善をもたらす可能性の高い突然変異の導入場所を突き止めた。

大手学術誌 *Nature Communications* に本日発表されたこの研究成果は、食品生産から人間の健康に至るまで、一連の産業全体に重要かつ広範な影響を与える可能性がある。

酵素は生命に不可欠なものであり、社会の課題に対処するための革新的な医薬品やツールを開発する鍵である。酵素は、その立体構造を支えるアミノ酸配列の変化を通じ、何十億年もかけて進化してきた。糸を通したビーズのように、各酵素はその立体構造をエンコードする数百個のアミノ酸配列で構成されている。

20 個のアミノ酸の「ビーズ」うちの 1 個があらゆる場所へ配置される可能性があり、自然な配列の多様性は膨大である。酵素が立体構造を形成することで、食物中のタンパク質を消化したり、化学エネルギーを筋肉で力に変換したり、細胞に侵入した細菌やウイルスを破壊したりといった特定の機能を果たしている。配列を変更すると立体構造が壊れ、それにより酵素の機能が変化し、時には完全に無効になることもある。

酵素の活性を向上させる方法の発見は、多くの産業アプリケーションにとって非常に有益であり、分子生物学の最新のツールを使用してアミノ酸配列に変更を加えることは簡単で費用対効果が高い。しかし、僅か 3~4 個のランダムな配列変更が加わるだけで、酵素の活性が劇的に失われる可能性がある。

今回、同大学の科学者らは、「 β -ラクタマーゼ」と呼ばれる酵素を合理的に操作する有望な新戦略を報告している。米ブロード研究所とハーバード大学医学部の研究者らは、ランダムな突然変異の無秩序な導入手法に代わる、酵素の進化の歴史を考慮したアルゴリズムを開発した。

「この新しいアルゴリズムの特徴は、多くの様々な生物由来の何千もの β -ラクタマーゼ配列を利用した得点機能です。いくつかのランダムな変化ではなく、280 配列で最大 84 の突然変異が生成され、機能性能を向上させます」と、本研究論文の共著者の 1 人であるトリニティ・カレッジ・ダブリン校生化学・免疫学部の准教授 **Amir Khan** 博士は説明する。

「そして驚くべきことに、このようにして設計された新しい酵素では、より高い温度下での活性と安定性の両方が改善されました」。

トリニティ・カレッジの博士課程 2 年生の **Eve Napier** 氏は、X 線結晶構造解析と呼ばれる手法を用いて、新設計の β -ラクタマーゼの実験的な立体構造を特定した。

同氏の立体構造マップでは、そのアミノ酸の 30%が変化しているにもかかわらず、新酵素の構造が野生型 β -ラクタマーゼと同一あることが明らかにされた。また、通常はアミノ酸の個々の変化が酵素構造を損なうこととは対照的に、同時に導入されたアミノ酸の調整的な変化が、いかにして効率的に立体構造を安定化させることが明らかにされた。

Napier 氏は次のように説明する。「つまり、これらの研究結果は、新しい配列空間への劇的な『跳躍』によって活性を向上させるようにタンパク質を操作できることを明らかにしているのです」。

「この研究成果は、食品生産で酵素を必要とするプロセス、プラスチック分解酵素や人間の健康や病気に関係したプロセス等、産業界での幅広いアプリケーションが考えられるため、将来の可能性を非常に楽しみにしています」。

本研究は、米国立衛生研究所(NIH)の一般医科学研究所(NIGMS)、アイルランド科学財団 (SFI)、米国エネルギー省(DOE) Biological and Environmental Research Program、ハーバード大学医学大学院の SynBio HIVE およびダナ・ファーマー癌研究所の支援を受けた。

本研究論文は [こちらのウェブサイト](#)に掲載されている。

訳：NEDO（担当 イノベーション戦略センター）

出典：本資料は、アイルランド・ダブリン大学トリニティ・カレッジの記事

“Scientists devise algorithm to engineer improved enzymes”

(https://www.tcd.ie/news_events/articles/2024/scientists-devise-algorithm-to-engineer-improved-enzymes/) を翻訳したものである。

(Reprinted with permission of Trinity College Dublin, The University of Dublin)