

アンジオテンシン I 変換酵素阻害活性を有するプロリン含有トリペプチドの機械学習による予測と検証

(九州工業大学¹・バイタルリソース応用研究所²) ○田中瑞穂¹・藤本雄樹¹・
畠中登志也^{1,2}・加藤珠樹¹

Prediction and Validation of Proline-containing Tripeptides with Angiotensin I-converting Enzyme Inhibitory Activity (¹*Kyushu Institute of Technology*, ²*Vital Resources Applied Laboratory*) ○Mizuho Tanaka,¹ Yuki Fujimoto,¹ Toshiya Hatakenaka,^{1,2} Tamaki Kato¹

Angiotensin I-converting enzyme (ACE I) is an enzyme associated with increased blood pressure and various inhibition studies have been conducted to alleviate hypertension. Some short-chain peptides are known to have ACE I inhibitory potential and many of them contain proline. In this study, we focused on tripeptides that contain proline and have ACE I inhibitory activity and attempted to use machine learning to predict those with high inhibitory activity. First, the IC₅₀ of known inhibitory peptides were collected from an online database. Next, docking simulations of these inhibitory peptides and ACE I were performed using MOE to collect data on the interaction. The relationship between the collected data and IC₅₀ was learnt by PyCaret, and the learning results were used to predict candidate inhibitory peptides for tripeptides containing proline in the sequence. Several tripeptides predicted to have high ACE I inhibitory activity were selected and synthesized by conventional peptide solid-phase synthesis using the Fmoc strategy, and the ACE I enzyme inhibitory activity was measured in vitro.

Inhibitory activity measurements showed that some of the predicted tripeptides had inhibitory activity at μM to tens of μM levels. This demonstrates the applicability of machine learning prediction methods to the screening of peptides with inhibitory activity.

Keywords : Hypertension, Angiotensin I-Converting Enzyme, Machine learning, PyCaret

アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE I) は血圧上昇に関連する酵素であり、高血圧の緩和に向けてさまざまな阻害研究が行われている。短鎖ペプチドにも ACE I 阻害能を持つものがあり、またその多くはプロリンを含んでいることが知られている。本研究では、プロリンを含み ACE I 阻害能を持つトリペプチドに着目し、機械学習を用いて阻害活性が高いものを予測する手法を試みた。まず、既知の阻害ペプチドの IC₅₀ をオンラインデータベースから収集した。次に、これら阻害ペプチドと ACE I のドッキングシミュレーションを MOE を用いて行い、相互作用に関するデータを収集した。収集したデータと IC₅₀ との関連を PyCaret により学習させ、この学習結果を配列内にプロリンを含むトリペプチドに用いて阻害ペプチド候補を予測した。ここで ACE I 阻害活性が高いと予測されたトリペプチドを複数選択し、Fmoc 戦略を用いた通常のペプチド固相合成法により合成し ACE I 酵素阻害活性の in vitro 測定を行った。

阻害活性測定の結果、予測されたトリペプチド中には μM レベルの阻害活性を有するものがあつた。機械学習による予測手法が阻害能を持つペプチドのスクリーニングに適用可能であることを示している。

1) Prediction and Validation of Proline-containing Tripeptides with Angiotensin I-converting Enzyme Inhibitory Activity Using Machine Learning Models. T. Hatakenaka, Y. Fujimoto, T. Kato, *Letters in Drug Design & Discovery*, **2023**, in press.