

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

(九工大院生命体工¹・バイタルリソース応用研究所²) ○田中瑞穂¹・畠中登志也²・加藤珠樹¹

Prediction and Validation of Tripeptides with Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Activity by Machine Learning (¹*Kyushu Institute of Technology*, ²*Vital Resources Applied Laboratory*) ○Mizuho Tanaka,¹ Toshiya Hatakenaka,² Tamaki Kato¹

Angiotensin I-converting enzyme (ACEI) is an enzyme associated with increased blood pressure, and various inhibition studies have been conducted to alleviate hypertension. In this study, we focused on tripeptides with ACEI inhibitory activity and used machine learning to identify sequences with high inhibitory potential. As in a previous study¹⁾, IC₅₀ values of known inhibitory peptides were collected from an online database, and docking simulations of these inhibitory peptides with ACEI were performed using MOE to gather interaction data. Following previous studies, PyCaret was employed for machine learning, but efforts were made to improve the prediction accuracy of candidate inhibitory peptides by re-evaluating the relationship between the collected data and IC₅₀ values and by modifying the prediction method. Several tripeptides predicted to have high ACEI inhibitory activity were selected and synthesized using conventional peptide solid-phase synthesis with the Fmoc strategy. The ACEI enzyme inhibitory activity of these peptides was then measured in vitro.

The results of the inhibitory activity measurements revealed several peptides with high inhibitory activity, comparable to those reported in previous studies. These findings suggest that further refinement of prediction methods utilizing machine learning could enable more accurate 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。本研究では、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配列を見出すことを試みた。先行研究¹⁾と同様、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、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。機械学習についても先行研究と同様 PyCaret を用いたが、収集したデータと IC₅₀ の関連性を再評価して予測手法を変えることで阻害ペプチド候補の更なる予測精度向上を試みた。新たに 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、先行研究で見出したものと同レベルの高い阻害活性を有するペプチドを複数発見することができた。これは、機械学習を活用した予測によって、阻害能を持つペプチドのスクリーニングにより高精度な予測が可能にな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*, **21**(15), 3069-3075, 2024.