

ポリケチド合成酵素ファミリーの包括的解析
Comprehensive analysis of polyketide synthase families

京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター化学生命科学 清水 祐吾

研究成果概要

本研究では、主要な二次代謝産物の一つであるポリケチドの生合成を担うポリケチド合成酵素(PKS)のうち III 型に分類されるものに着目し、その機能分類法を開発し、詳細で体系的な分類を確立した[1]。さらに、その応用として、機能分類を用いた植物 III 型 PKS の機能予測法の開発を試みた[2]。

まず、III 型 PKS の基質・反応・生成物等の機能情報を文献より収集、整理し、機能既知 PKS タンパク質配列の詳細な機能アノテーションを行った。III 型 PKS の多様な機能は主に、(1)取り得る開始基質、(2)伸長基質・回数の違い、(3)縮合後の分子内環化位置の組み合わせによってもたらされる。そのため、この 3 つの要素を化学的な性質に基づいて体系的に分類・単純化・記号化し、結びつけることで「反応タイプ」を定義した。これにより、広い基質特異性を持つ III 型 PKS の機能を簡潔にかつ客観的に表現することが可能になった。系統解析の結果、反応タイプとタンパク質の系統関係との間に弱い相関が見られたが、植物では、遺伝子重複後の独立な機能変化により多種多様なパラログが形成されており、配列類似性と反応の類似性が対応しない部分も多く見られた。

そこで、植物に頻出する 3 つの反応タイプに関わる酵素のアミノ酸配列を 2 つのアプローチでモデル化することで、植物 III 型 PKS のパラログの機能分類予測を試みた。1 つ目は、2 つの頻出反応タイプの酵素間で知られているタンパク質 3D 構造の差異部分にあたる 4 つのアミノ酸配列セグメントを組み合わせ、プロファイル隠れマルコフモデル(pHMM)を構築するものである。2 つ目は、同じ反応タイプの配列間で共進化している、機能的・構造的に重要であると考えられる残基ペアの相関度合いでプロファイル化する方法である。本研究では、相関が見られる残基ペアの位置を相互情報量に基づいて検出し、その位置ペアにおける相関度合いを測るための相関スコアを簡潔な式で定義した。HMM スコアと相関スコアを組み合わせ、線形判別分析により分類器を作成した結果、3 つの頻出反応タイプは全て正しく予測され、それ以外の反応タイプともおおよそ(64/70)区別することができた。この分類器を組み合わせた反応タイプ判別パイプラインを実装したツール pPAP は GenomeNet FTP にて一般に公開されている。

発表論文(謝辞あり)

[1] Shimizu, Y., Ogata, H., Goto, S., Type III Polyketide Synthases: Functional Classification and Phylogenomics, *ChemBioChem*, 18(1), 50–65 (2017)

[2] Shimizu, Y., Ogata, H., Goto, S., Discriminating the reaction types of plant type III polyketide synthases, *Bioinformatics*, in press, doi:10.1093/bioinformatics/btx112