

分子動力学シミュレーション・機械学習に基づく蛋白質高機能化 (産総研・人工知能) 亀田倫史

Protein function enhancement based on molecular dynamics simulation and machine learning
(AIRC, AIST) Tomoshi Kameda

In this talk, I will first describe an example of modifying an enzyme function using molecular dynamics (MD) simulation. Based on this method, we created mutants of the enzyme that produced many by-products and succeeded in increasing the target product ratio up to 8 times. Next, we talk about an example of using MD to improve protein thermostability. We simulated proteins at high temperatures and found that the time taken for denaturation correlated well with the denaturation temperature determined experimentally ($r>0.7$). Using simulation data, we narrowed down those that seemed to have improved thermostability and found that the denaturation temperature was enhanced by up to 10.2°C confirmed experimentally. Finally, we talk about a method that combines artificial intelligence (machine learning) and molecular evolution to improve proteins' functionality. Recently, we applied this method to the modification of GFP (from green to yellow coloration). Based on the experimental results of 150 randomly generated mutants (about 0.09% of the library size), we selected 78 candidates by machine learning and conducted another experiment and succeeded in obtaining mutants with good wavelength change and color intensity¹. In this talk, we will outline the artificial intelligence method we used, and then introduce our research.

Keywords : Molecular dynamics simulation, machine learning, protein, enzyme, activity

本講演では、まず分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて、酵素の機能を改変した例について述べる。本手法を元に副産物を多く生成する酵素の変異体を作成し、目的生成物の比率を最大で 8 倍向上させることに成功した。

次に、MD を用いて蛋白質耐熱性を向上させた例について述べる。我々は蛋白質を高温で MD し、変性するまでにかかった時間と、変性温度がよく相関 ($r>0.7$) することを見出した。様々な変異体の MD を行うことで、耐熱性が向上すると思われるものを絞り込み、実験で確認したところ、変性温度は最大 10.2°C 向上した。

最後に、我々は、人工知能 (機械学習) と分子進化を組み合わせた手法を用いた、蛋白質の高機能化について述べる。最近、この手法を GFP の改変 (緑色→黄色発色に変更) に適用した。改変は 4 か所のアミノ酸置換からなり、全変異体は $20^4=16$ 万通り存在するが、ランダムに生成した 150 変異体 (ライブラリーサイズの約 0.09%) の実験結果に基づき、機械学習を行い、78 候補を選出し改めて実験を行ったところ、波長変化、発色強度ともに良好な変異体を得ることに成功した¹。本講演では、用いた人工知能の手法について概説した後に、研究内容を紹介する

1) Machine-Learning-Guided Mutagenesis for Directed Evolution of Fluorescent Proteins. Saito Y. et al. s, *ACS Synth. Biol.* **2018**, 7, 2014-2022.