

# ペプチド結合主鎖二面角変化の自由エネルギー曲面を特徴付ける反応座標の深層学習による探索

○岡田一志<sup>1</sup>, 菊辻卓真<sup>1</sup>, 岡崎圭一<sup>2</sup>, 森俊文<sup>3</sup>, 金鋼<sup>1</sup>, 松林伸幸<sup>1</sup> 1: 阪大院基礎工, 2: 分子研, 3: 九大先導研

## Introduction

### ◆自由エネルギー曲面と反応座標

タンパク質など多くの自由度からなる系  $r^N$

$$r^N \rightarrow X(r^N)$$

自由エネルギー曲面  $F(X)$   
 $F(X) = -k_B T \ln P(X)$

複数の安定状態を鞍点により区別できる  $X$ : 反応座標とみなす  
 $X$  の選択には任意性がある課題に直面する

### ◆コミッター解析

コミッター  $p_B^*$   
 任意の点を出発し状態 A に達する前に状態 B に達する確率

状態 A に近い

→ A に到達する確率が高くなる

状態 B に近い

→ B に到達する確率が高くなる

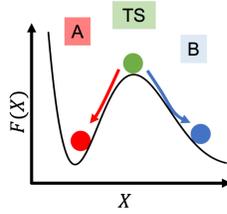
遷移状態にいる

→ A と B に到達する確率が等しくなる

$$p_B^* \approx 0$$

$$p_B^* \approx 1$$

$$p_B^* \approx 0.5$$



### ◆研究目的

- 深層学習を用いて反応座標  $q$  を探索
- 説明可能な AI (XAI) により最も寄与の大きい原子間距離を抽出

$p_B^*$  のヒストグラムを作成  
 → 反応座標の適切さを評価

## Methods

### ◆計算方法

対象: アラニンジペプチド1分子 (AMBER99SB)

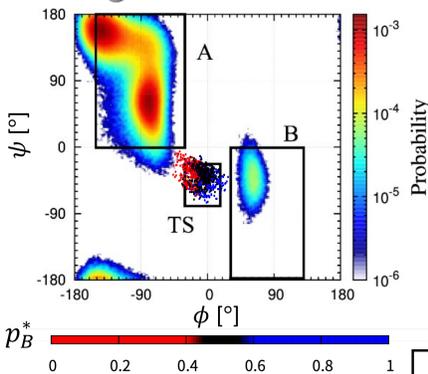
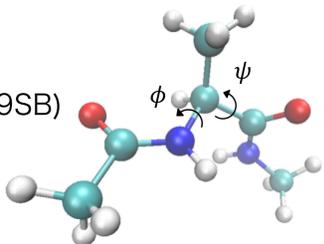
レプリカ交換法  
 (300-1209Kの範囲を101K間隔)

ラマチャンドラプロットを作成

### ◆各状態の定義: 二面角

TS構造を取得しAimless shooting  
 → 遷移構造2000点をサンプリング

各構造に対してコミッター  $p_B^*$  を定量化



状態 A ( $-150^\circ < \phi < -30^\circ, 0^\circ < \psi < 180^\circ$ )  
 状態 B ( $30^\circ < \phi < 130^\circ, -180^\circ < \psi < 0^\circ$ )  
 遷移状態 TS ( $-30^\circ < \phi < 20^\circ, -80^\circ < \psi < -30^\circ$ )

### ◆深層学習

データセット 2000

入力: 二面角、原子間距離  
 出力:  $p_B^*$

トレーニングセット: 1000

バリデーションセット: 200

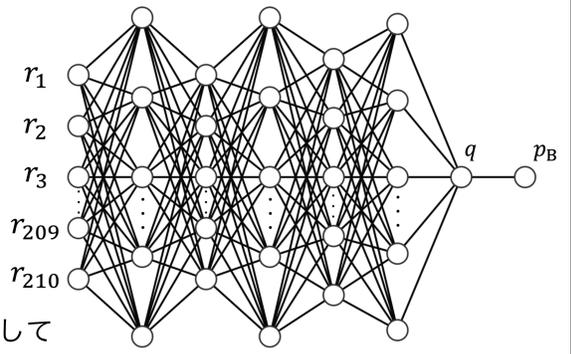
テストセット: 800

正則化パラメータ: 0.001

回帰モデルはシグモイド関数して  $p_B(q)$  を予測

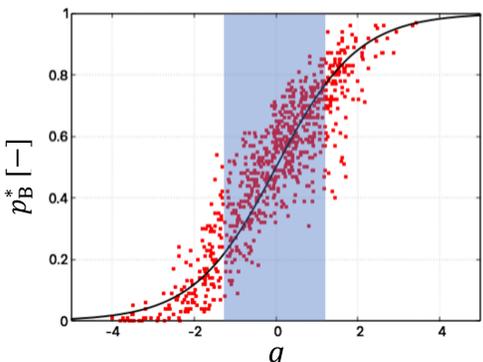
$p_B^*$  と  $p_B(q)$  の交差エントロピーを損失関数として最適化

$$Loss = - \sum_{k=1}^N p_B^* \ln p_B(q) - \sum_{k=1}^N (1 - p_B^*) \ln [1 - p_B(q)] - \frac{\lambda}{2} \sum_{m=1}^M \alpha_m^2$$



## Results & Discussion ①

### ◆深層学習による回帰結果

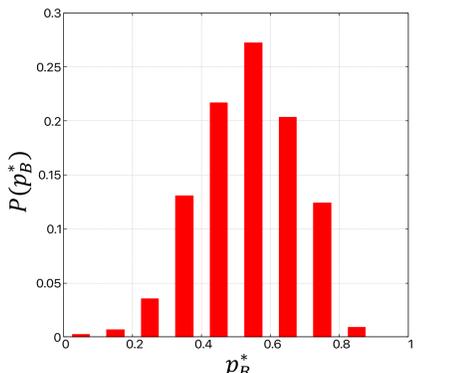


シグモイド関数への回帰の結果

$$p_B(q) = \frac{1 + \tanh(q)}{2}$$

➢ シグモイド関数への回帰

- 横軸: 最適化された反応座標  $q$
- 縦軸: コミッター
- $R^2$  値: 0.903



$q$  が  $-1.0 \sim 1.0$  の範囲の  $p_B^*$  の分布

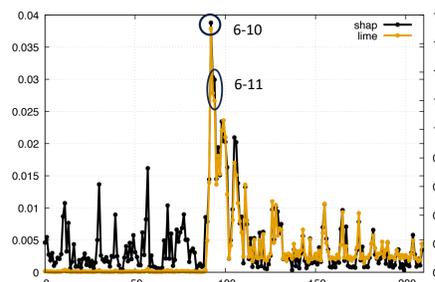
➢ コミッター分布

- 横軸: コミッター
- 縦軸: 確率分布
- 遷移状態領域 ( $-1.0 < q < 1.0$ )
- $p_B^*$  が 0.5 でピークを持つ → 反応座標として適切

ヒストグラムは  $p_B^* = 0.5$  にピーク →  $q$  は反応座標として適切

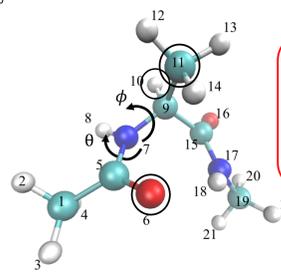
## Results & Discussion ②

### ◆XAIによる解析結果: 各入力変数の寄与度



✓ LIME  
 予測結果について局所的に線形回帰を行い学習モデルへの寄与度を抽出する

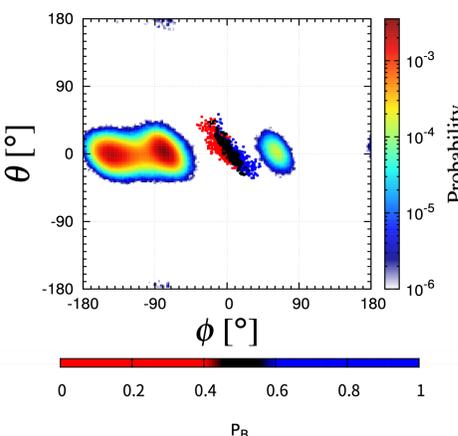
✓ SHAP  
 シャープレイ値に基づき重み付きの最小二乗線形回帰モデルとして寄与度を抽出する



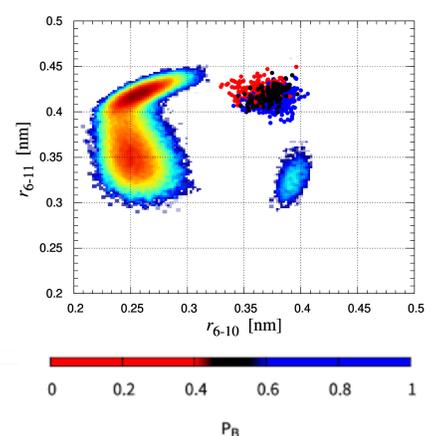
- ✓ 6のOと10のHの距離
- ✓ 6のOと11のCの距離

これらの寄与が大きいと判明

### ➢ $\phi, \theta$ の自由エネルギー曲面



### ➢ $r_{6-10}, r_{6-11}$ の自由エネルギー曲面

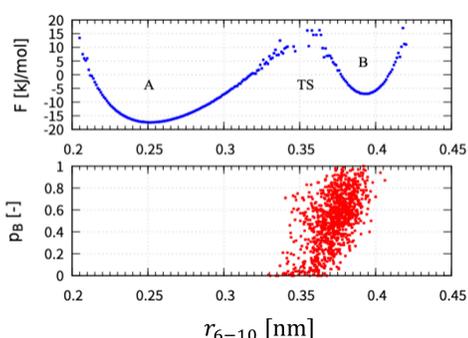


$\theta, \psi$  での自由エネルギー曲面、 $r_{6-10}, r_{6-11}$  での自由エネルギー曲面は  $p_B \sim 0.5$  の構造が境界をなしていることがわかる

遷移状態を適切に記述

XAIにより二面角  $\phi, \theta$  の自由エネルギー曲面  
 6-10, 6-11の原子間距離の自由エネルギー曲面の鞍点が遷移状態を近似的に記述することを明らかにした

### ➢ $r_{6-10}$ の自由エネルギー曲面



- A, Bの2状態を区別
- 障壁交差を近似的に記述

一つの原子間距離で状態を区別