

## 自由エネルギー反応経路ネットワークとマルコフ連鎖モデルを利用したタンパク質フォールディングのクラスタリング手法開発

(大阪府大・理<sup>1</sup>・大阪府大・RIMED<sup>2</sup>) ○満田 祐樹<sup>1,2</sup>・麻田 俊雄<sup>1,2</sup>

Development of clustering method of protein folding by using free energy reaction route mapping and Markov chain model (<sup>1</sup>*Graduate School of Science, Osaka Prefecture University*, <sup>2</sup>*RIMED, Osaka Prefecture University*,) ○Yuki Mitusta,<sup>1,2</sup> Toshio Asada,<sup>1,2</sup>

Free energy calculation by using molecular dynamics simulation is one of the important methods to elucidate variationally phenomena like as chemical reactions or behaviors of biomolecules. In previous study, we developed a free energy reaction route mapping method<sup>1)</sup>, which evaluate multi-dimensional free energy landscapes (FEL) to networks of equation points connected by minimum free energy paths, which is a free energy reaction network (FERN). However, the FERNs of protein folding are too complicated to understand the phenomena because there are a lot of quasi-degenerated equation points. In this study, we propose a clustering method of equation points by using the Markov chain model<sup>2)</sup> and the k-means method with Kullback–Leibler divergence<sup>3)</sup>. To show the efficiency, we calculated a 15-dimensional FEL of Met-enkephalin in water. After the FEL is obtained, a FERN was estimated. This FERN was evaluated by using our clustering method and we calculated clusters with the reaction velocities of each equation points without the information of structures.

**Keywords :** *Molecular Dynamics Simulation; Free Energy Calculation; Protein Folding*

分子動力学による自由エネルギー計算は、化学反応から生命現象まで、様々な現象を解明するための重要な計算手法である。我々の開発した自由エネルギー反応経路ネットワーク解析手法<sup>1)</sup>は、複雑な多次元自由エネルギー地形を安定点が最小自由エネルギー経路で繋がれた反応経路ネットワークとして解析することを可能にした。しかしながら、例えばタンパク質フォールディングといった系では、擬縮退した安定点が大量に存在し、ネットワークのままでは複雑すぎて解析できない。

そこで本研究では、マルコフ連鎖モデルを元にした安定点のクラスタリングをする手法を提案する。この手法ではまず、各安定点 1 状態を初期状態として、マルコフ連鎖モデルによって分布の時間変化<sup>2)</sup>を計算する。おのおのの時間において、分布間の Kullback–Leibler ダイバージェンスを計算し、それを指標とした k 平均法<sup>3)</sup>によるクラスタリングを行う。実際に、水中 Met-enkephalin の 15 次元自由エネルギー地形を計算し、その解析を行った。これによって、安定点それぞれの構造ではなく反応速度によるフォールディング構造のクラスタリングが可能となった。

1) Analytical Method Using a Scaled Hypersphere Search for High-Dimensional Metadynamics Simulations, Y. Mitsuta and Y. Shigeta, *J. Chem. Theory Comput.* **2020**, 16.6, 3869-3878.

2) Deciphering time scale hierarchy in reaction networks. Y. Nagahata, et. al. *J. Phys. Chem. B*, **2016**, 120.8, 1961-1971.

3) Clustering with Bregman divergences, A. Banerjee, S. Merugu, I. S. Dhillon and J. Ghosh, *J. Machine Learning Research*. **2005**, 6, 1705-1749.