溶液内および生体内で起こる化学反応と構造ダイナミクスの理論的解明

Theoretical study of chemical reactions in solution and biomolecules

森 俊文

九州大学 先導物質化学研究所

1. 研究目的

化学反応の多くは溶液内で起こるが、溶液内では反応分子は溶媒をはじめ多くの分子に取り囲まれている。このような環境で有機分子触媒や生体分子による選択的な反応が起こるが、これらの反応を理解する上で、全自由度に関するポテンシャルエネルギー面を調べるのは困難である。そのため、注目する自由度以外に関する統計平均をとった自由エネルギー面上での遷移状態や活性化エネルギー、反応速度などの反応機構の議論が広く行われてきた。一方で、このような平均的描像では見えない構造揺らぎや状態遷移といった分子のダイナミクスが反応機構に重要であることが近年の実験・計算から明らかになりつつあり、そのための計算手法の確立が求められている。本研究では溶液内および生体分子内で起こる多数の原子が関与する化学反応に対して、量子化学計算・分子動力学シミュレーションなどの理論化学手法を組み合わせ、反応過程の分子機構からダイナミクスまでを明らかにすることを目指している。

2. 研究成果の内容

研究課題 1. 機械学習とハイパーパラメータチューニングを用いた反応座標探索法の開発

遷移状態は化学反応の反応性やメカニズムの理解に重要である。溶液内反応など多数の分子が関わる系では、系のポテンシャルエネルギー面が複雑になるため、遷移状態を決めるのに適切な反応座標を選択する必要があるが、これまで反応座標の選択は化学的直感に頼ることが多かった。近年、機械学習を用いた反応座標探索手法が盛んに開発されているが、依然として溶液内反応などに使える簡便な手法は確立していない。

今回、機械学習手法の一つであるディープニューラルネットワーク (DNN)法を用いて反応座標を決定すると同時に、DNN 法の弱点である関数形の曖昧さを解消するために、これを自動的に決定するハイパーパラメータチューニング法を開発した。また、この手法を用いて、モデル分子であるアラニンジペプチドの異性化反応を、気相中および水中で調べ、手法の有効性の検討を行った。その結果、DNN 法の関数形を自動的に決めることに成功したが、同時に、関数形が一意には決まらない一方、適切に最適化された関数であれば、説明可能 AI (XAI)で抽出した反応座標の特徴は変わらないことが明らかになった。また、気相中のみならず、水中における反応にも適用できることを確認できた。

研究課題 2. G タンパク質共役受容体とアンタゴニストの複合体構造とダイナミクスの解明

GPCR 膜貫通であるメラノプシンは、生体内で重要な光受容タンパク質として機能している。その過程では、活性化状態と非活性化状態の構造転移が鍵となるが、そのメカニズムはよく理解されていない。また、メラノプシンのアンタゴニストとして AA92593 という分子が知られているが、その結合構造もこれまで分かっていなかった。さらに、メラノプシンの結晶構造もこれまでとられていない。

そこで、機械学習を用いた構造モデリング手法 (Alpha Fold 2) によってタンパク質構造を作成し、その構造に対してドッキング計算を行うことで複合体構造を予測の予測を行った。さらに、得られた複合体の安定性やダイナミクスを、分子動力学 (MD)シミュレーションを用いることで調べた。その結果、先行実験でアンタゴニスト分子の結合に 3 つのアミノ酸 (Phe94, Ser188, Ser269) の重要性が分かっていたが、そのうち Phe94 の距離が結合位置と遠いため、影響が弱いことが示唆された。さらに、MD シミュレーションの結果から、相互作用解析を行い、これまでの 3 つに加えて、Trp189, Leu207, Trp265 も、アンタゴニスト分子と強く相互作用し、結合の安定化に寄与していることを示した。この結果をもとに、メラノプシンの機能に関わる Trp265 を除く Trp189, Leu207 について、共同研究者らによる変異体を用いた実験検証を行ったところ、どちらのアミノ酸もアンタゴニストの結合に重要であり、さらに T189F 変異体がこれまでの 3 つの変異 (F94C, S188T, S269A またはこれら 3 つの 3 重変異体) と比べて最も強く AA92593 の結合を阻害することを見出した。これにより、結晶構造データがないタンパク質に対しても、配列比較と生化学実験で見出されたアミノ酸とは異なった結合に重要なアミノ酸を、計算化学手法を用いて見出すことができた。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

生体分子はタンパク質や脂質二重膜、さらにそれを取り囲む水分子と系の分子数が多く、分子シミュレーションは必然的に大きなモデルに対して行う必要がある。また、近年、分子動力学シミュレーションのソフトウェアは GPU を使用すると非常に高速化できるようになった。また、機械学習、特に深層学習にも GPU の利用が非常に有効であり、GPU を用いると、様々な学習とその検証が効率的に行える。Cygnus および Pegasus では GPU を利用できるため、機械学習や生体分子系の大規模分子動力学シミュレーションに非常に適しており、学際共同利用プログラムを通じた研究推進に不可欠である。

4. 今後の展望

深層学習を用いた反応座標最適化法をモデル分子のみならず、酵素反応など他の複雑な反応へと展開していく。また、それを実行するために、QM/MM-MD を用いた反応経路探索も進め、反応に周囲の場の影響がどのように寄与しているかを定量的に評価する方法を開発していく。同時にメラノプシンの不活性化状態から活性化状態への構造変化の過程もシミュレーションを用いて明らかにしていく。

5. 成果発表

(1) 学術論文

1. K. Obayashi, R. Zou, T. Mori, H. Tsukamoto*, “Molecular basis underlying specific interaction of mammalian melanopsins with an antagonist AA92593”, *J. Biol. Chem.* 301, 108461 (2025)
2. K. Kawashima, T. Sato, K. Okazaki*, K. Kim*, N. Matubayasi*, T. Mori*, “Investigating the hyperparameter space of deep neural network models for reaction coordinate optimization”, *APL Mach. Learn.* 3, 016113 (2025)
3. P. Tadawattana, K. Kawashima, S. Sittivanichai, J. T-Thienprasert, T. Mori*, Prapasiri Pongprayoon*, “Exploring the Capabilities of Nanosized Graphene Oxide as a Pesticide Nanosorbent: Simulation Studies”, *ACS Omega* 10, 8951-8959 (2025)
4. K. Fuji, K. Kawashima, T. Mori*, K. Sekine*, Y. Kuninobu*, “Divergent Synthesis of Silacycles by Ligand-Controlled Rhodium-Catalyzed Annulation of (2-Hydrosilylaryl)acetylenes”, *Org. Lett.* 27, 1614-1619 (2025)
5. K. Sekine*, K. Fuji, K. Kawashima, T. Mori*, Y. Kuninobu*, “Gold-Catalyzed Synthesis of 5H-Benzo[b]indeno[2,1-d]silines by Insertion of Vinyl Carbocations into the Si-H Bond”, *Chem. Eur. J.* 30, e202403163 (2024)
6. S. Sittivanichai, C. Archapraditkul, D. Japrun, Y. Shigeta, T. Mori*, P. Pongprayoon*, “Aggregation of Apo/Glycated Human Serum Albumins and Aptamer-Saturated Graphene Quantum Dot: A Simulation Study”, *Biochemistry* 63, 1697-1707 (2024)
7. K. Kawashima*, X. Lu, Y. Kuninobu*, T. Mori*, “Mechanistic Insights into the Role of Cyclodextrin in the Regioselective Radical C-H Trifluoromethylation of Aromatic Compounds”, *J. Comput. Chem.* 45, 2112-2118 (2024)
8. K. Okada, T. Kikutsuji, K. Okazaki*, T. Mori*, K. Kim*, N. Matubayasi*, “Unveiling interatomic distances influencing the reaction coordinates in alanine dipeptide isomerization: An explainable deep learning approach”, *J. Chem. Phys.* 160, 174110 (2024) [arXiv version]
9. A. Shiozuka, D. Wu, K. Kawashima, T. Mori, K. Sekine*, Y. Kuninobu*, “Carbamoylarylation of Alkenes with N-Aryl Oxamic Acids Involving 1,4-Aryl Migration Via C(aryl)-N Bond Cleavage”, *ACS Catal.* 14, 5972-5977 (2024)

(2) 学会発表

1. **T. Mori**, “Elucidating the heterogeneous dynamics of proteins during folding and function from molecular simulations”, Sugadaira Winter Workshop 2025 on “the Role of Fluctuations and Dynamics in Bio and Soft Matter”, Sugadaira, oral (invited), Jan. 8-13, 2025
2. **T. Mori**, “酵素反応の階層的ダイナミクスと反応座標”, レア・イベントの計算科学第7回ワークショップ, 口頭 (invited), 大阪, Dec. 1, 2024
3. **T. Mori**, “Elucidating the molecular mechanisms of protein functions from machine learning approaches”, Boston University Center for Computational Science Seminar, Boston, oral (invited), Oct. 16, 2024
4. **T. Mori**, “Revisiting enzyme catalysis from static and dynamic perspectives”, Greater Boston Area Theoretical Chemistry Seminar Series, Boston, oral (invited), Oct. 2, 2024
5. **T. Mori**, “Elucidating the hierarchical dynamics of proteins during folding and function from molecular simulations”, Boston University Physical Chemistry Seminar, Boston, oral (invited), Sep. 4, 2024

(3) その他

使用計算機	使用計算機に ○	配分リソース*		
		当初配分	移行*	追加配分
Cygnus	○			
Pegasus	○	19,440		
Wisteria/BDEC-01				
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				