

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

九州大学先端物質化学研究所

1. 研究目的

溶液内や生体分子内など凝縮系で起こる化学反応や生体分子の構造変化・状態遷移は非常に多くの自由度が関与するため、小数の反応座標に注目し、それ以外の自由度については統計平均をとる自由エネルギー平面上での反応機構の議論が多く行われてきた。このアプローチの前提として、反応座標に沿った変化は統計平均をとる座標での変化と比べて十分に遅いことが仮定されている。ところが、実際には反応座標に沿った変化は遅いとは限らない。さらに、統計平均では見えない分子の構造揺らぎや過渡的状态が反応機構に重要な役割を果たしていることも、近年の実験から明らかになりつつある。そのため、自由エネルギー面上での議論のみならず、反応に関わるダイナミクスを理解することが求められている。我々は、分子動力学 (MD)シミュレーションと量子化学計算を用いることで、化学反応や生体分子の構造変化・機能発現過程に関する静的・動的反応機構を明らかにすることを目指しており、本年度は以下の項目に取り組んだ。

1.1 時計タンパク質 KaiC における概日リズムの分子機構の解明

シアノバクテリアの時計タンパク質 KaiC は、他の時計タンパク質 KaiA、KaiB と ATP 存在下で 24 時間 (概日) 周期の ATP 加水分解活性やリン酸化状態の変化を示す。このようなサイクルは試験管内で起こるため、この 4 つの要素からなる概日リズムの起源に興味を持たれている。我々は、実験グループとともに、この外日リズムの分子起源を理解することを目指して研究を行ってきた。本研究では、特にリン酸化の初期過程である Tyr432 のリン酸化過程を、実験グループによる高精度結晶構造をもとに明らかにすることを目指した。さらに、その知見をもとに、リン酸化の制御に関わるアミノ酸を特定することを目指した。

1.2 生体分子の遷移経路多様性の探索

生体分子の構造遷移は、その機能発現において重要な役割を果たすが、従来の MD シミュレーションでは、高いエネルギー障壁により十分なサンプリングが困難である。そのため、遷移経路の多様性や代表的な遷移状態 (TS) の特徴を十分に理解することは容易ではない。本研究では、甲田らによって開発された効率的な反応経路探索法である Direct MaxFlux 法を用いて複数の初期経路から最適な遷移経路を探索し、それらの経路間の違い

を比較することで、遷移経路の多様性および遷移状態の構造的特徴の解明を目指した。

2. 研究成果の内容

2.1 時計タンパク質 KaiC における概日リズムの分子機構の解明

脱リン酸状態の KaiC の結晶構造では ATP の近くに Thr432 が位置している構造が得られている。この構造から MD シミュレーションを実行すると、ATP - Thr432 間の距離は、必ずしも近いままではないのが見られた。これは、この状態ではリン酸化反応が起こりにくいことと対応している。また、リン酸化過程を QM/MM 計算により調べたところ、リン酸が ATP から Thr432 へと移動するには、Thr432 のプロトンが Thr432 から脱離する必要があり、その受け皿として Glu318 が重要であることが分かった。さらに、Glu318 は Arg385 と安定に水素結合を形成しており、リン酸化反応にはその水素結合を切る必要があることが分かった。これもリン酸化反応の活性を下げる要因であり、実際に共同研究者らによる変異体の実験からこれらのメカニズムが正しいことが裏付けられた。

2.2 生体分子の遷移経路多様性の探索

DMF 法を用いてタンパク質の構造変化の遷移経路を調べることで、DMF 法は大きな分子であっても複数の遷移経路を効率的に探索できることが確認された。特に、異なる初期経路から得られた結果を比較することで、遷移状態のエネルギーおよび構造に多様性が存在することが示唆された。低エネルギーの遷移経路と高エネルギーの遷移経路では、構造的特徴や遷移の進行様式に違いが見られた。また、遷移状態付近の構造を解析することで、特定のドメイン間距離や構造変化が遷移経路に依存して変化することが明らかとなった。

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。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。そのため、学際共同利用プログラムによって提供される GPU 環境をはじめとした計算資源は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、研究推進に不可欠である。

4. 今後の展望

本研究課題で開発した生体分子の構造変化に関する経路探索法を活用し、今後は化学反応を伴う生体分子の構造変化の分子機構解明を進めていく。特に、時計タンパク質 KaiC で起こるリン酸化・脱リン酸化・ATP 加水分解反応の分子機構は多くがまだ未解明であるため、本研究成果を土台にこれらの研究を進めていく。

5. 成果発表

(1) 学術論文

1. T. Haraguchi, K. Yoshimura, Y. Inoue, T. Imi, K. Hasegawa, T. Nagai, H. Furusawa, T. Mori, K. Matsuno, K. Ito*, “Elucidating chiral myosin-induced actin dynamics: From single-filament behavior to collective structures”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 123, e2508686123 (2026)
2. P. Tadawattana, S. Sittivanichai, K. Kawashima, J. Niramitranon, T. Mori*, P. Pongprayoon* “Investigating the capabilities of nano-sized graphene and graphene oxide to be a nanosorbent for mixed pesticides in solution: MD simulation study”, *C. J. Chem. Eng.* (2026) (*in press*)
3. K.Okada, K. Okada, K.-i. Okazaki, T. Mori, K. Kim, N. Matubayasi, “Deep learning of committor for ion dissociation and interpretable analysis of solvent effects using atom-centered symmetry functions”, *J. Chem. Phys.* 164, 124112 (2026)
4. Y. Furuike, Y. Onoue, S. Saito, T. Mori*, S. Akiyama*, “The priming phosphorylation of KaiC is activated by the release of its autokinase autoinhibition”, *PNAS Nexus* 4, pgaf136 (2025)

(2) 学会発表

1. T. Mori, “Elucidating the role of hierarchical dynamics in biomolecules: From chemical reactions to functions” (Topic Plenary), Pacificchem 2025, Honolulu, Dec. 15-20, 2025
2. T. Mori, “Uncovering ligand recognition and conformational transition mechanisms using machine learning-based simulations”, Pacificchem 2025, Honolulu, Dec. 15-20, 2025
3. T. Mori, “Hierarchical protein dynamics and their role in conformational transitions and enzyme catalysis”, Pacificchem 2025, Honolulu, Dec. 15-20, 2025
4. 森 俊文, “シアノバクテリアの時計タンパク質でみる概日リズムの分子起源 (Molecular origin of circadian rhythm in the clock protein of cyanobacteria)”, 第 32 回日本時間生物学会学術大会 (The 32nd Annual Meeting of the Japanese Society for Chronobiology), 京都, Oct. 4-5, 2025
5. 鄒 瑞思, 尾林 虹兵, 塚本 寿夫, 森 俊文, “Molecular Simulation Study on the Conformational Dynamics and Activation Pathway of Melanopsin,” 第 63 回日本生物物理学会年会 (奈良, 2025 年 9 月, 国内学会・ポスター発表)
6. 鄒 瑞思, 尾林 虹兵, 塚本 寿夫, 森 俊文, “メラノプシンの構造変化と活性化に関する分子シミュレーション解析”, 第 19 回分子科学討論会 (広島, 2025 年 9 月, 国内学会・ポスター発表)
7. T. Mori, “Elucidating the Conformational Dynamics of Proteins During Catalysis and Function”, Taiwan Theoretical and Computational Molecular Sciences Association (T2CoMSA) Workshop, Kaohsiung (Taiwan), Aug. 21-22, 2025

8. T. Mori, “Investigating the roles of ATP in biomolecular environments: from energy source to hydrotrope”, Telluride Science Research Center 2025 Workshop on Protein Dynamics, Telluride, Jul. 27-31, 2025
9. T. Mori, “Elucidating the Conformational Dynamics of Proteins During Enzyme Catalysis”, 11th Asia Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC11), Kobe, Apr. 21-25, 2025

(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*	一般利用による追加
Pegasus	○	4000		
Miyabi-G	○	5220		
Miyabi-C				
※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				