

課題名(タイトル):

Free energy calculation for reaction mechanism of biomolecules by QM/MM-MD simulations

利用者氏名:

○伊東 真吾(1)、八木 清(2)

理研における所属研究室名:

(1) 理化学研究所 計算科学研究センター 粒子系生物物理研究チーム

(2) 理化学研究所 開拓研究本部 杉田理論分子科学研究室

BE-ABMD 法を用いたマロンアルデヒド分子のプロトン移動自由エネルギー計算

(担当:伊東)

1. 本プロジェクトの研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

密度汎関数(DFT)レベルでの分子動力学(MD)計算は計算速度を上げるための並列化に多くの計算資源を要する。そのため、複数次元(特に3次元以上)の反応座標が生物学的・化学的な現象を捉えるのに必要な系において、従来の多次元レプリカ交換法のような数百以上の計算ノードを要するような計算手法と相性が悪かった。

本課題では、DFT レベルでの MD 計算において、多次元の自由エネルギー計算を1桁~数十程度の計算ノードで可能とする極めて計算効率の高い Bias-Exchange Adaptively Molecular Dynamics (BE-ABMD)法が有効に利用できるのか小規模な系を用いて確かめた。量子化学計算とBE-ABMD 法の相性を調査することで、より大きな酵素反応系において適用可能か検証を行う。

2. 具体的な利用内容、計算方法

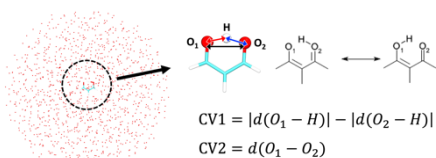
量子化学計算

における小規模なベンチマーク系として用いられる9原子からなる

マロンアルデヒドを 図 1. マロンアルデヒドのプロトン移動反応

対象分子の周りに

は水を球状に配置することで溶液との相互作用も考慮した計算を行った。計算はDFTレベルにおいてB3LYP 汎関数と基底関数 cc-pVDZ を使い、BE-ABMD 法によりプロトン移動にかかる自由エネルギーを計算した。計算プログラムはMD 計算プログラム GENESISと量子化学計算パッケージ QSimulate を用いた。



3. 結果

従来の ABMD 法や Umbrella Sampling (US)法では、構造探索が足りないため、本来対称となるはずの反応座標に沿う自由エネルギーが非対称となった。それに対し、BE-ABMD 法では対称の自由エネルギー地形が得られた(図2)。これは、BE-ABMD 法が少ない計算時間で効率的な構造探索を行えたことを示している。

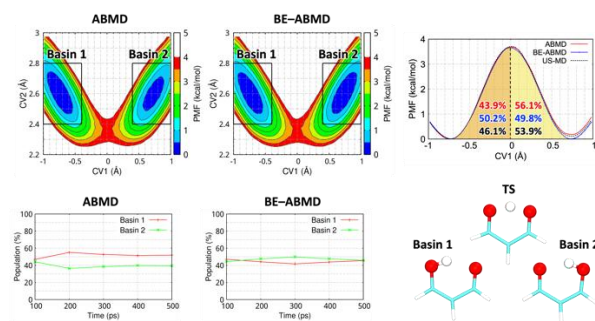


図 2. マロンアルデヒドの自由エネルギー地形

4. まとめ

BE-ABMD 法は量子化学計算においても従来法と比較して優れた構造探索効率を持つことが示された。

5. 今後の計画・展望

小規模な分子において BE-ABMD 法の有効性が示されたため、より大規模な酵素反応系などに本手法を適用する。本手法を用いることで、従来では困難であった大規模系における DFT レベルでの多次元自由エネルギー計算をおこないたい。

量子化学計算による高輝度な蛍光性分子の探索

(担当:八木)

1. 本プロジェクトの研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

蛍光性分子は、励起光を吸収し蛍光を発光する分子の総称で、塗料や衣服などに幅広く活用されている身近な物質である。近年、蛍光顕微鏡による細胞イメージングが盛

んになり、生命科学研究においても、蛍光性分子は必要不可欠となっている。そのため、新しい光化学的性質を持つ蛍光性分子の発見は様々な化学分野に大きなインパクトをもたらす。しかし、現在、新規蛍光性分子の探索は極めて困難である。

本課題では、量子化学計算により、新しい蛍光性分子を探索するワークフローを確立する。実験と量子化学計算で得られるデータを活用し、与えられた候補分子の光化学的性質を素早く評価する機械学習モデルを構築する。このモデルを用いて、網羅的に生成された分子の中から有力候補分子を絞り込む。バイアスなく候補分子を探索することで、従来の常識では考えられなかった新発見につなげる。

2. 具体的な利用内容、計算方法

昨年度に続き、機械学習のベースとなるデータを取得した。代表的な蛍光性分子であるローダミン(図3)。置換基やヘテロ原子の異なる様々なローダミン類を文献から探した。

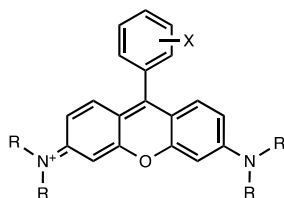


図3. ローダミンの分子式。

昨年度計算した147個に、さら

に326個の分子を追加した。これらの分子に対し、最安定構造、励起エネルギーなどを量子化学計算により求めた。計算レベルには、密度汎関数(DFT)法のB3LYP汎関数と基底関数cc-pVDZを用いた。励起エネルギーは時間依存密度汎関数(TD-DFT)法を用いた。プログラムにはGaussian16を用いた。分子式を文字化したSMILESから、Gaussianのインプットを生成・実行し、アウトプットから重要な物性値を抜き出す自動化スクリプトを作成した。

3. 結果

データベースには、量子化学計算で得られる基底状態および励起状態のエネルギー、分子軌道エネルギー(HOMO-LUMO)のほか、ローダミン部位の構造情報と電荷を含めることとした。構造情報には、キサテンの平面性を表す結合角や二面角に着目した。また、ヘテロ原子、アミン類、ベンゼン環の部分電荷を取り出した。現在、これらのデータを用いて機械学習モデルの作成に取り組んでいる。

4. まとめ

蛍光性分子であるローダミン類に対し、既知の分子473個を文献から集め、その構造と物性値を量子化学計算により求めた。

5. 今後の計画・展望

今回構築したデータベースを用いて、機械学習モデルを

構築する。また、新たな分子を自動生成し、その構造と物性を量子化学計算により予測するワークフローを作成し、データベースを補強する。最終的に、ローダミン類の光化学的性質に影響を与える物性値を抜き出し、それらを説明変数、蛍光強度を目的変数とする機械学習モデルを構築する。

2024 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Efficient Training of Neural Network Potentials for Chemical and Enzymatic Reactions by Continual Learning,
Y.-K. Lei, K. Yagi, Y. Sugita, J. Chem. Theory Comput., in press.

【口頭発表】

1. 八木清, 杉田有治, 「QM/MM 法の基礎と創薬応用への新展開」, 構造活性フォーラム 2024, 2024 年 6 月 21 日, オンライン開催.
2. 八木清, 「QM/MM 計算に基づく生体分子のスペクトル解析」, 化学系学協会東北大会, 2024 年 9 月 14-15 日, 秋田.
3. 八木清, 「QM/MM 計算に基づく自由エネルギー摂動法の開発と創薬応用」, 計算メディカルサイエンス事業部公開シンポジウム 2024, 2024 年 12 月 23 日, 筑波.

【ポスター発表】

1. Shingo Ito, Yuji Sugita, “Dimerization of APP-C99 using BE-ABMD simulations”, IUPAB2024, June 24-28, 2024, Kyoto.
2. 伊東真吾, 尾嶋拓, 杉田有治, 「gREST-ABMD 法による自由エネルギー地形探索」, 第38回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月 2-4 日, 姫路.
3. Shingo Ito, Hiraku Oshima, Yuji Sugita, “Implementation of new integrated enhanced sampling method with fast convergence of free energy calculation and low computational resource”, BPS2025, February 15-20, 2025, Los Angeles.