

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008 ~ 2012

課題番号：20118002

研究課題名（和文） ATP加水分解の自由エネルギー解析

研究課題名（英文） Free-Energy Analysis of ATP Hydrolysis

研究代表者

松林 伸幸 (MATUBAYASI Nobuyuki)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：20281107

研究分野：物理化学・生物物理学・理論化学

科研費の分科・細目：化学・基礎化学・物理化学

キーワード：ATP、自由エネルギー、加水分解、水和、溶媒和、分子シミュレーション

1. 研究計画の概要

ATP加水分解は、生体エネルギー代謝に中心的な役割を果たしている。本研究では、ATPとそれに関連する分子の分子間相互作用と自由エネルギーの計算によって、「なぜATPが水を環境母体とする生体内でエネルギー通貨として有用なのか」という問いに分子論的アプローチを試みる。全原子型の自由エネルギー計算によって、統計熱力学的に理解することが目的である。

ATPは、糖・核酸塩基・リン酸の部分からなる。これらの構成部分の役割を明らかにするために、まず、バルク水中でのピロリン酸や様々なアナログの加水分解との比較を行う。NMRや誘電測定で得られる構造形成・破壊の知見と水和自由エネルギーの関連についても検討する。次いで、 F_1 型ATPアーゼ存在下での解析に進む。ATPとADPの結合自由エネルギーの解析である。結合自由エネルギーをタンパク質と水からの寄与に分割し、タンパク質構造変化と基質結合の補償作用の解析によって、化学力学エネルギー変換の分子論を展開する。

2. 研究の進捗状況

分子動力学シミュレーションを、我々が開発したエネルギー表示溶液理論と組み合わせ、水和自由エネルギーの定量的解析を行った。アミノ酸側鎖のアナログ分子の系統的解析によって、エネルギー表示法のバイオ分子への化学精度での適用可能性が示された。現状でなしうる溶液系の最高精度の理論解析が可能である。

エネルギー表示法をリン酸系およびATP系に適用した。水和自由エネルギーは共有結合エネルギーに匹敵し、分子内効果（ほぼ電

子エネルギー）と分子間効果（水和）の拮抗が分った。対象分子を固定すると、分子内効果の制御は、事実上不可能である。これに対して、分子間効果は、塩・共溶媒の添加により、制御が比較的容易である。溶媒効果による「ATPエネルギー」の制御の可能性を示す。

さらに、溶質周辺の水の局所ダイナミクスの解析を行った。鈴木は、ハイパーモバイル水概念に立脚して、エントロピー力の分子論を展開している。溶質が水和ダイナミクスに及ぼす影響の一般・厳密理論を構築し、ハイパーモバイル水の起源を明らかにすることを目的とした。水和への影響（誘電測定やNMRでの観測量）を局所応答量の時空間積分で表現する水和殻表式を定式化し、溶質の最近接のみならず、中距離でも、水運動は顕著な影響を受けていることを明らかにした。

エネルギー表示溶液理論を用いて、タンパク質への水和効果を自由エネルギーレベルで解析した。全原子モデルでの解析であり、cytochrome *c* 系の平衡ゆらぎを対象として、タンパク質-水間相互作用の引力部分（水素結合など）と斥力部分（疎水効果・排除体積効果）の役割を調べた。引力項とは線形応答型の強い相関を示した。これに対して、斥力項は事実上の定数であった。つまり、平衡ゆらぎの範囲内では、水和効果は引力相互作用によって規定されていることが分った。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している

（理由）ATP、ADPおよびリン酸系の水和・溶媒和の網羅的解析が、前半の主目的の1つであった。これは、ほぼ達成され、現在論文化を行っている。また、水和ダイナミクスについては、一般・厳密理論を定式化すること

ができ、系統的解析の準備が万端整っている。さらに、エネルギー表示溶液理論を用いると、タンパク質の水和自由エネルギーを、全原子レベルで解析できることが分った。これにより、プロジェクト後半にスムーズにつなげることができる。

4. 今後の研究の推進方策

非水溶媒・混合溶媒に焦点を置いて、ATP加水分解自由エネルギーの網羅的解析を進める。選択的な溶媒と構造と溶質-溶媒相互作用エネルギー分布の関連、それらに基づく溶媒和自由エネルギーの分子論を展開し、溶媒効果による「ATP エネルギー」の制御可能性の範囲を探る。塩・共溶媒の効果の系統的解析を通じて、櫻井・高橋(英)との連携を更に深めるとともに、城所・小松による熱測定と連携する。

F₁型 ATP アーゼのβサブユニットに対するATPとADPの結合自由エネルギー解析を行う。結合自由エネルギーを、各アミノ酸残基および排除体積効果からの寄与に分割し、結合を促進・阻害する部位を同定する。さらに、βサブユニットの構造変化に伴う自由エネルギー変化を計算し、タンパク質構造変化と基質結合の補償作用を分子論的に検討する。これまで、三本木・木下との連携によって解析を行ってきたが、脂質膜の存在するナノ不均一系にも拡張し、櫻井(ABCトランスポータ)・池口(F₁-ATPase)との連携を図る。

溶質が水和ダイナミクスに及ぼす影響を表す水和殻表式を、ATPのような複雑な形状の分子・イオンに適用する。分子構造・荷電構造によって、ハイパーモバイル水の存在領域がどのように変わるかを明らかにする。鈴木の実験系に対応して、機能性多価イオンへの適用を行い、ハイパーモバイル水の「居所」を明らかにするとともに、高橋(卓)との連携により、イオンの強い電場による水の電子分極の効果を考察する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

- (1) H. Takahashi, K. Maruyama, Y. Karino, A. Morita, M. Nakano, P. Jungwirth, N. Matubayasi, “Energetic Origin of Proton Affinity to the Air/Water Interface” *J. Phys. Chem. B* **115**, 4745–4751 (2011)
- (2) Y. Karino and N. Matubayasi, “Free-energy analysis of hydration effect on protein with explicit solvent: Equilibrium fluctuation of cytochrome *c*”, *J. Chem. Phys. (Communication)*, **134**, 041105 (4 pages) (2011).
- (3) H. Saito, N. Matubayasi, K. Nishikawa, and

H. Nagao, “Hydration property of globular proteins: An analysis of solvation free energy by energy representation method”, *Chem. Phys. Lett.* **497**, 218–222 (2010).

- (4) Y. Karino, M. V. Fedorov, and N. Matubayasi, “End-point calculation of solvation free energy of amino-acid analogs by molecular theories of solution”, *Chem. Phys. Lett.* **496**, 351–355 (2010).
- (5) Y. Yasaka, C. Wakai, N. Matubayasi, and M. Nakahara, “Controlling the Equilibrium of Formic Acid with Hydrogen and Carbon Dioxide Using Ionic Liquid”, *J. Phys. Chem. A* **114**, 3510–3515 (2010)

[学会発表](計104件)

- (1) N. Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Biomolecular Solvation in the Energetic Perspective”, Gordon Research Conference on Water and Aqueous Solutions, 2010年8月8日~13日(Holderness, USA).
- (2) N. Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Nano-Organized Systems in Solution”, 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics, 2010年8月1日~6日(つくば).
- (3) N. Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective”, Trilateral Scientific Seminar “Solvation in Complex Liquids: Bridging Length Scales by Theory and Experiment”, 2010年6月23日~25日(Leipzig, Germany).
- (4) N. Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective”, Mini-Symposium on Computation of Interactions in Biological Systems, 2009年12月12日~13日(Nove Hrad, Czech Republic).
- (5) N. Matubayasi, “Free Energy of Solvation in the Energetic Perspective”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function, 2009年7月14日~16日(東京).

[図書](計3件)

- (1) H. Takahashi, N. Matubayasi, and M. Nakan, “Development of a Quantum Chemical Method Combined with a Theory of Solutions -- Free-Energy Calculation for Chemical Reactions by Condensed Phase Simulations”, *Advances in Quantum Chemistry*, vol 59, page 283–351 (2010)
- (2) 松林 伸幸, “エネルギー表示法による溶媒和の自由エネルギー解析”, 熱測定 (ISSN: 0386-2615), **36** (3), 165–172 (2009).
- (3) N. Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Solvation with the Method of Energy Representation”, *Frontiers in Bioscience* **14**, 3536–3549, (2009)