

QM/MM法による水溶液中のATP加水分解反応の 自由エネルギー解析

東北大院理

○高橋英明*, 海野 悟, 森田明弘

Free Energy Analyses of ATP Hydrolysis in Aqueous Solution with QM/MM Method

○Hideaki Takahashi*, Satoru Umino, Akihiro Morita
Department of Chemistry, Tohoku University, Japan

【Abstract】 The free energy release associated with the hydrolysis of adenosine triphosphate (ATP) is consumed by proteins to exhibit their functions. Interestingly, it is experimentally observed that the free energy ΔG_{hyd} of hydrolysis of ATP is maintained at about -10 kcal/mol irrespective of the ionic states of ATP in solutions. In this work we conducted a large-scale QM/MM simulations combined with a theory of solutions to analyze the free energy ΔG_{hyd} . It was revealed that the electronic state contribution to ΔG_{hyd} is largely negative upon hydrolysis due to the reduction of the electrostatic potential. On the contrary, it was found that the solvation effect is strongly more favorable to the reactant than the product. The drastic compensation of these opposite effects takes place in solution, which leads to the modest free energy release ΔG_{hyd} at each ionic state of ATP. Thus, the microscopic mechanism of the constancy of ΔG_{hyd} was firstly revealed.

【序】 アデノシン三リン酸(ATP)は、生体におけるエネルギーの通貨として知られ、その加水分解に伴う自由エネルギーは、タンパク質がその機能を発現する際に消費される。ATP 加水分解自由エネルギーを分子論的に解明することは、分子科学の極めて重要な課題であるにも関わらず、我々の知る限り溶質の電子状態と溶媒の分子性とを露わに考慮した計算は存在しない。

ATP やそのモデル分子であるピロリン酸(PPi)は 0 価から -4 価までの 5 つのイオン状態をとるが、興味深いことにそれらの加水分解自由エネルギーは、ほぼ -10 kcal/mol に維持されていることが実験的に知られている。これは pH などの環境の変化に対して ΔG_{hyd} がほぼ一定であることを意味しており、このような ATP の性質は多様な環境下でタンパク質を安定に駆動する上で必須であると考えられる。また、この現象は ATP 加水分解自由エネルギーの起源と直接関わる問題である。

我々はこれまで、実空間グリッドを基底とする QM/MM 法を溶液の理論と結合することにより、効率よく且つ正確に溶液中の反応の自由エネルギーを計算する方法(QM/MM-ER 法)を確立した[1]。本研究では、大規模 QM/MM-ER シミュレーションを実行することにより、様々なイオン状態について ATP や PPi の ΔG_{hyd} を計算し、その一定値性のメカニズムを明らかにしたので報告する。

【理論と方法】 4 価の ATP 分子の加水分解反応 $\text{ATP}^{4-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP}^{3-} + \text{Pi}$ を例と

して理論と方法を概説する. 上記の反応に関わる溶質を S とし, その溶液中の自由エネルギーを $G(S)$ と表す. ここで, 溶質 S について, その溶液中の平均の電子密度 \bar{n} を導入する. \bar{n} を持つ溶質 S と古典的溶媒分子との相互作用は 2 体的であり, この相互作用に起因する自由エネルギーを $G_{\text{sol}}(S)$ とする. 一方, 溶質 S の電子密度が溶媒の配置 \mathbf{X} に依存して \bar{n} から $n[\mathbf{X}]$ に分極することによるエネルギーは多体的であり, この電子状態エネルギーに起因する自由エネルギーを $G_{\text{ele}}(S)$ とおく. $G(S)$ はこれら 2 つの寄与を用いて $G(S) = G_{\text{sol}}(S) + G_{\text{ele}}(S)$ と分解できる. 反応前後の溶質分子の自由エネルギーの差をとることにより, ΔG_{hyd} も $\Delta G_{\text{hyd}} = \Delta G_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{ele}}$ と分解される.

QM/MM-ER 法[1]においては, 2 体相互作用に起因する自由エネルギー $G_{\text{sol}}(S)$ の計算にはエネルギー表示の理論[2]を適用し, 電子状態エネルギーに起因する自由エネルギー $G_{\text{sol}}(S)$ に対しては文献[3]の汎関数を用いる.

【計算の詳細】 ATP 及びそのモデル分子である PPi を QM の溶質, 溶媒分子を古典力場で記述する QM/MM 系を構築した. QM 系は実空間グリッドを基底とする KS-DFT で記述し, 交換相関エネルギーは BLYP で記述した. ATP については 0, -3, 及び -4 価のイオン状態を, PPi については 5 つ全ての状態を考慮した. 溶媒は球状の液滴とし, これを 2160 個の SPC/E モデルの水で構成した.

QM/MM シミュレーションにおいては, QM 系の実空間セルをサブセルに分割することにより Cray XC 30, 及び SX-ACE において 128 ノードの MPI 並列計算を実行した.

【結果と考察】 図 1 に ATP 及び PPi の加水分解自由エネルギー ΔG_{hyd} とその分解項 ΔG_{sol} , ΔG_{ele} を溶質の余剰電子の数の関数として示した. ATP, PPi いずれにおいても, 余剰電子の増大に対して, ΔG_{sol} は単調に増大するのに対して, ΔG_{ele} は単調に減少することが分かる. Born の式によれば, 静電相互作用による溶媒和自由エネルギーは, 溶質の電荷の二乗に比例するので, 加水分解によって水和は大きく不安定化すると解釈される. 一方, 余剰電子は ATP においてもリン酸基に局在化しているので, 結合解離によって電子間反発が軽減され, 電子状態は安定化する. このように, 2 つの相反する効果が水中で絶妙に相殺することで ΔG_{hyd} の一定値性が実現されることが初めて明らかにされた[4].

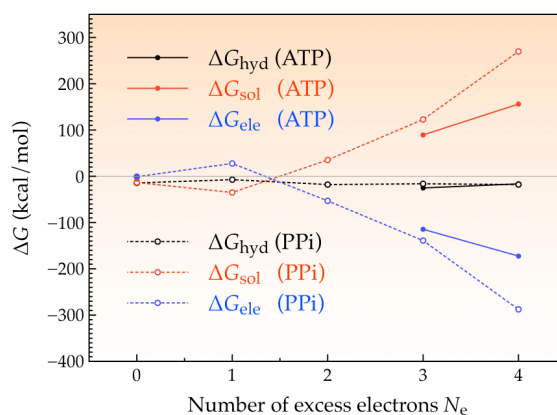


図 1 余剰電子の数 N_e に対する ΔG_{hyd} とその分解項の振る舞い。

【参考文献】

- [1] H. Takahashi, N. Matubayasi *et al.* *J. Chem. Phys.* **121**, 3989 (2004).
 [2] N. Matubayasi *et al.* *J. Chem. Phys.* **113**, 6070 (2000).
 [3] H. Takahashi, A. Omi *et al.* *J. Chem. Phys.* **136**, 214503 (2012).
 [4] H. Takahashi, S. Umino *et al.* *J. Phys. Chem. B* **121**, 2279 (2017).