



データからナノスケールで生じる高効率なエネルギー変換の仕組みを解明

研究成果のポイント

- ・社会科学から自然科学まで包むデータサイエンスの最新の手法を開発し、細胞内“エネルギー通貨”であるタンパク質 F_1 -ATPaseにおける高効率なエネルギー変換の重要な仕組みを解明。
- ・アデノシン三リン酸 (ATP) の加水分解反応が反応順序を制御する“鍵”の役割をすることを発見。
- ・背後のモデルをあらかじめ想定しない汎用なデータ解析手法を開発。
- ・生物に学ぶ環境に優しい人工機械の創出へ繋がることが期待。

研究成果の概要

北海道大学電子科学研究所（所長 西井準治教授）附属社会創造数学研究センターの李振風准教授、小松崎民樹教授は、東京大学工学研究科応用化学専攻の野地博行教授らと共同で、細胞の“エネルギー通貨”であるモータータンパク質 F_1 -ATPase において、先端計測技術で観測されるデータを、開発したデータサイエンス手法を用いて解析し、効率よく化学エネルギーを回転の力学エネルギーに変換するうえで、アデノシン三リン酸 (ATP) の加水分解反応が反応順序を制御する重要な役割を果たしていることを明らかにしました。加水分解反応が起きなければリン酸解離が生じ難い仕組みになっているため、ATP 加水分解反応がちょうど「鍵」となり、“鍵でロック解除する”ことでリン酸解離が生じるものと捉えることができます。

この成果は、水分子などが頻繁かつランダムに衝突してくるナノスケールの世界において、「なぜ分子機械が効率よく動作できるのか」の根本原理に迫るもので、 F_1 -ATPase に限らず、V-ATPase、キネシン、ミオシン、ダイニンなどのモータータンパク質における高効率の分子メカニズムの解明に繋がるものと期待されています。

本研究成果は、新学術領域「少数性生物学」、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム、及び北海道大学、東北大学、東京工業大学、大阪大学、九州大学の5附置研究所のネットワーク型による文部科学省「ナノマクロ物質・デバイス・システム創製アライアンス」、 「物質・デバイス領域共同研究拠点」などの支援を受けました。

論文発表の概要

研究論文名： ATP Hydrolysis Assists Phosphate Release and Promotes Reaction Ordering in F_1 -ATPase” (F_1 -ATPase において ATP 加水分解反応はリン酸解離を助長し、反応順序を制御する)
著者：李振風 (Chun Biu Li)¹、上野博史²、渡邊力也²、野地博行²、小松崎民樹¹ (¹北海道大学電子科

学研究所, ²東京大学工学研究科応用化学専攻)

公表雑誌: Nature Communications

公表日: 米国東部時間 2015年12月17日(木) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

近年、社会科学から自然科学に到る様々な分野で、ビックデータからいかにして背後の知識を読み解くのかということが問われています。自然界に存在するタンパク質のなかで、化学エネルギーを使って回転する最小の分子機械が F_1 -ATPase (以下, F_1) です。 F_1 はATP加水分解に駆動されて、分子構造変化と複数の中間反応を巧妙に組み合わせることで、効率よく化学エネルギーを回転の力学エネルギーに変換することができます。その中間反応は、ATPが F_1 に結合する過程、 F_1 に結合したATP (以下, 結合ATP) が加水分解してアデノシン二リン酸(ADP)が生成する過程、ADPが F_1 から解離する反応、無機リン酸(P_i)が解離する反応などから構成されており、高効率なエネルギー変換を実現するための反応順序がどのように制御されているかなど未解決問題でした。なかでも、結合ATPの加水分解については、反応生成物の結合解離過程と比べて回転に必要なトルク*¹発生への寄与が少なく、放出するエネルギーも全体から見て僅かであることがわかっていましたが、結合ATPの加水分解が F_1 の反応サイクルのなかでどのような役割を果たしているのかについては、よくわかっていませんでした。

近年の先端計測技術の進歩により、 γ サブユニットと呼ばれる部位が回転と停止を繰り返すデータを 10^{-6} 秒といった高精度で得られるようになりました。しかしながら、一般にナノスケールでの観測データは、シグナル(観測の背後にある真の信号)の強さに対するノイズ(雑音)の比率が私たちが日々経験しているマクロスケールの観測に比べて極めて大きく、ノイズをシグナルとして評価してしまい、間違った解釈に至る危険性があります。一方でタンパク質を分解・解体すれば、各パーツの詳細はわかりますが、どのような動作原理で化学エネルギーを回転の力学エネルギーに効率よく変換しているのかが評価しづらくなります。そのため、 10^{-9} mといったナノスケールで生じる分子の機械の仕組みを理解するためには、タンパク質を分解・解体することなく、ノイズを正しく評価しつつ、データそのものから背後の仕組みを読み解く方法論を確立することが極めて重要となります。

(研究手法)

本研究では、恣意性をできるだけ挟まない形で、 F_1 の回転時系列データから回転停止時間とその間の回転角度揺らぎの統計を解析するため、ノイズの性質をできるだけ仮定しない変化点解析*²とファジークラスタリング*³を組み合わせた手法を開発しました。この手法とマイクロ秒時間分解能での F_1 一分子の回転観察を組み合わせ、結合ATPの加水分解反応及びリン酸解離待ちに相当する階段状の回転時系列データの回転停止プロセスの詳細な速度論に着目し、その加水分解反応が果たす役割を詳細に調べました。

(研究成果)

開発した変化点解析の手法により、結合ATPの加水分解反応に伴って回転停止プロセスの間に、僅かに回転角度が反時計回りに20度ほど有意に変化していることがわかりました。この小さな角度変化は従来の手法では検出不可能でした。また、 γ サブユニットが近似的に停止している(実際には20度回転している)間の反応順序に関して、リン酸解離反応は結合ATPの加水分解反応の後に生じ、加

水分解反応の逆反応に対応する ATP 合成反応が生じる確率は低いことなどがわかりました。

また、ATP 加水分解反応に伴って回転角度が 20 度変化することの物理的解釈として、結合 ATP 加水分解及びリン酸解離と回転角度の関係を表したエネルギー図を評価することで、結合 ATP 加水分解反応は、トルクやエネルギー発生量が少ないにも関わらず、回転角度を 20 度ほど変化させることで、リン酸解離反応の反応障壁を大きく減少させていること、すなわち、リン酸解離反応にかけられていた「ロック」を「解除」して、ATP 加水分解→リン酸解離といった正しい反応順序を維持するための「鍵」としての役割を担っていることが明らかになりました。

(今後への期待)

F_1 -ATPase は、化学エネルギーが供給されれば、 γ サブユニットが回転し（例：自動車やモーター）、逆にそれを外部から逆回転させれば、アデノシン二リン酸（ADP）と水分子を使って ATP を合成する（例：発動機）「可逆的に働くことができる」分子機械です。その化学エネルギーと力学エネルギーの変換効率は 100%に近いと評価されており、その分子メカニズムの全容が明らかになれば、環境に優しい高効率なエネルギー変換能をもったナノデバイスの開発にも繋がるものと期待されています。

本成果は、 F_1 の動作原理の全容理解に向けた重要なステップであり、今後、他の分子機械である V-ATPase、キネシン、ミオシン、ダイニンなどのデータ解析に、本研究で開発された手法を適用することで、鍵-ロック解除メカニズムが高効率なエネルギー変換を実現するうえで普遍的に存在している可能性が検証されることが期待されています。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学電子科学研究所 教授 小松崎 民樹（こまつざき たみき）

TEL：011-706-9434 FAX：011-706-9434 E-mail：tamiki@es.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://mlns.es.hokudai.ac.jp

[参考図]

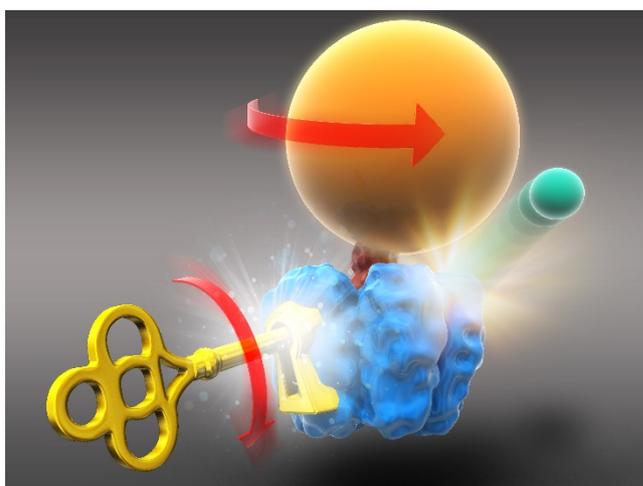


図1 “鍵”の役割を担う ATP 加水分解反応が、リン酸解離反応の“ロックを解除”して、リン酸解離を促す概念図。

〔用語解説〕

*1 トルク：

物体を回転させるのに必要な力に関連した量。一般に、回転させるために必要な力は、回転させる物体のどこに作用させるかによって異なる。例えば、バットを回すとき、同じ回転を与える場合、半径が大きい端を握って回すほうが、半径が小さい端を握って回すよりも、少ない力でバットを回すことができる。トルクは回転させる軸回りの半径と加える力を掛けた大きさを持ち、力を作用させる点によらず一定の値を持つ。

*2 変化点解析：

時系列に沿ってデータの性質が前後で急激に変化する点（＝変化点）を抽出する解析手法。ある時点を境に前後で、異なる確率過程とみなすときの尤度（尤もらしさの度合い）と前後とも同じ確率過程とみなすときの尤度を比較することで、変化の優位性を検定する。また、変化点解析には必然的に偽陽性、偽陰的な判定が存在し、前者は変化点を実際には存在しないが間違っって存在すると判定する、後者は変化点を実際には存在するが間違っって「無」と判定する状況を指す。そのため、確率過程の関数をできるだけ前提としないで、かつ偽陽性の割合を評価し偽陰的な判定を抑える簡便な方法が望まれている。

*3 ファジークラスタリング：

クラスタリングとは要素の集合をある共通した特徴を持つ部分集合（クラスター）に分類することを指す。例として、重さ、大きさ、色合いなどが異なるリング（要素）の集合を分類する場合、各部分集合に帰属されたリングの集合は、これらの特徴が共通しており、ある定められた尺度（重さなど）に対して相対的に近いリングから構成される。ファジークラスタリングとは、ある要素を2つ以上のクラスターに異なる重み（確率）で分類することに対応する。例えば、各リングの特徴を表す量に誤差が含まれている場合には、あるリングを一義的に一つのクラスターに帰属するより、複数のクラスターに重みづけして分類するほうが自然である場合がある。

変化点解析において、同定された変化点間のインターバルのデータを要素として、ある変化点の前後のインターバルが同じクラスターに主に帰属される場合、その変化点は偽陽的な同定であったと判断し取り除くことができる。