

**水を嫌う CH₃-基が水をトラップする？
生体浸透圧調整物質 TMAO の機能溶液化学を、分子間相互作用の時空間精細解析で解明**

中央大学理工学部応用化学科 助教 黒木 菜保子・教授 森 寛敏らの研究グループは、溶液/凝集系中ではたらく分子間相互作用を、その起源に立ち返り精密に再現する第一原理分子シミュレーション法（有効フラグメントポテンシャル-分子動力学法；EFP-MD [基盤技術 1-3]）を開発し、CO₂ 吸収液・超臨界流体など、種々の機能性溶液の設計に取り組んでいます。今回、同グループは、EFP-MD 法を「生体を構成するタンパク質を守る浸透圧調整物質として知られる trimethylamine *N*-oxide (TMAO)」と、「TMAO と類似構造を持ちながらタンパク質を変性させる *tert*-butyl alcohol」の水溶液に適用することで、通常水を嫌う「疎水基」として知られる -CH₃ 基が、TMAO 中では、生体中の水をトラップする働きを持つことを示しました。TMAO は生体に必須な生化学物質であると同時に、動脈硬化など様々な疾病に関わることが知られています。TMAO の親水性とその起源を解明した本研究成果は、溶液化学の基礎的知見に加え、人工シャペロンの開発などの次世代医療に繋がる重要な寄与をするものとして期待されます。

<本研究のポイント>

- 生体溶液中の電子状態ゆらぎをナノ秒オーダーの第一原理分子シミュレーションで追跡した初めての研究
- TMAO は、生体に必須な生化学物質であると同時に、動脈硬化など様々な疾病に関わる
- 浸透圧制御物質である TMAO と、類似構造を持つがその機能を持たない TBA では、水溶液中の水素結合ネットワークに及ぼす影響が全く異なることが分かった
- 本研究成果は、人工シャペロンの開発などの次世代医療に繋がる重要な寄与をするものとして期待される

<タイトル>

Electronic fluctuation difference between trimethylamine *N*-oxide and *tert*-butyl alcohol in water

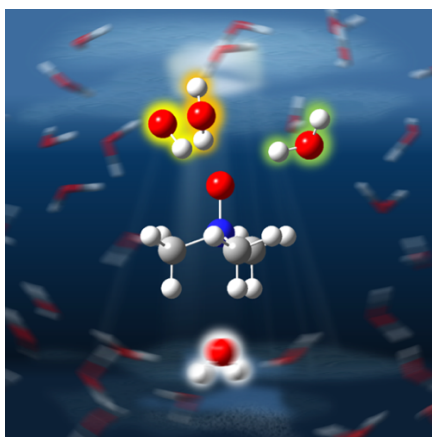
<著者>

黒木菜保子（中央大学）・内野幸奈（お茶の水女子大学）・船倉多間（中央大学）・森寛敏（中央大学）

<発表雑誌>

[Nature Publishing Group 社 Scientific Reports 12, 19417 \(2022\).](https://doi.org/10.1038/s41598-022-24049-0)

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-24049-0>



イメージ：水溶液中で TMAO は、親水的な NO 基に加え、本来疎水的な CH₃-基でも水をトラップすることが分かった。TMAO は特異な溶液構造（水素結合ネットワーク）を作ることでその生化学的機能を発現する。

【研究内容】

1. 背景

細胞内にわずか数%存在する小さな有機分子は、分子間相互作用を通じ、タンパク質に様々な影響を与えます。例えば、深海魚内から発見されたトリメチルアミン N-オキシド (TMAO ; 図 1a) は、タンパク質の生理機能を保持する役割を担っています。この浸透圧調節に関するメカニズムが明らかになれば、次世代医療、例えば、人工シャペロンの開発促進や動脈硬化の機構解明等に、基礎科学の観点から貢献できると期待されます。しかし、溶液内の分子間相互作用変化を追跡するには、生体環境濃度を再現した大規模シミュレーションを必要とします。そのようなシミュレーションの計算コストは極めて高く、スーパーコンピュータ資源を利用したとしても実行不可能でした。

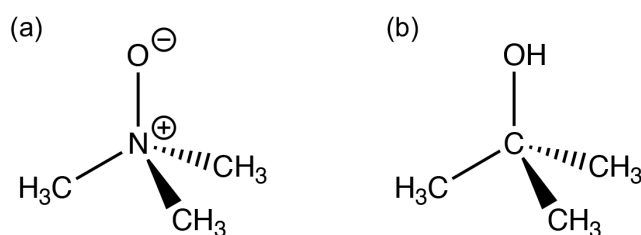


図 1 (a) TMAO、(b) TBA の化学構造

2. 研究成果

今回、黒木・森らは、多数の分子を含む巨大凝集系を、「凝集系も元を正せば相互作用した小分子の集まりである」との考えに基づき、巨大凝縮系中の分子間相互作用ネットワークをコンパクトかつ精密にモデリングできる独自の手法「有効フラグメントポテンシャル (effective fragment potential, EFP) 法」を用いることで、深海魚体内の TMAO 濃度を再現した高速かつ精密なナノ秒オーダーの第一原理分子シミュレーション (EFP-MD) に成功しました。

TMAO は浸透圧調整によりタンパク質を安定化させる効果を持つことで知られています。一方、類似構造を持ちながらもタンパク質を変性 (不安定化) させる *tert*-ブチルアルコール (TBA ; 図 1b) についても、同様なシミュレーションを実行し、TMAO と TBA を比較検討しました。その結果、同グループは、TMAO と TBA が水溶液中の水素結合ネットワークに及ぼす影響は全く異なること、すなわち「TBA の CH₃-基は一般的な分子中での挙動と同様に水を嫌う疎水性を示すのに対し、TMAO 中の CH₃-基は水中で強く分極した NO 基の存在により水を有意にトラップできる」ことを、本論文で報告しました (図 2)。これは、TMAO/TBA のわずかな化学構造の違いが水素結合ネットワークを大きく変化させ (図 3)、タンパク質を安定化・不安定化する機能が実現されている可能性を示すものです。TMAO は生体に必須な生化学物質であると同時に、動脈硬化など様々な疾病に関わることも知られています。TMAO の親水性和その起源を解明した本研究成果は、溶液物理化学の基礎的知見に加え、人工シャペロンの開発などの次世代生命・医薬化学に繋がる重要な寄与を与えるものとして期待されます。

3. 謝辞

本研究は、JST ACT-X (JPMJAX20A9) および JSPS 科研費 (21H01894) の支援を受けて実施された。また、計算の一部に、自然科学研究機構計算科学研究センターを利用した (22-IMS-C015)。

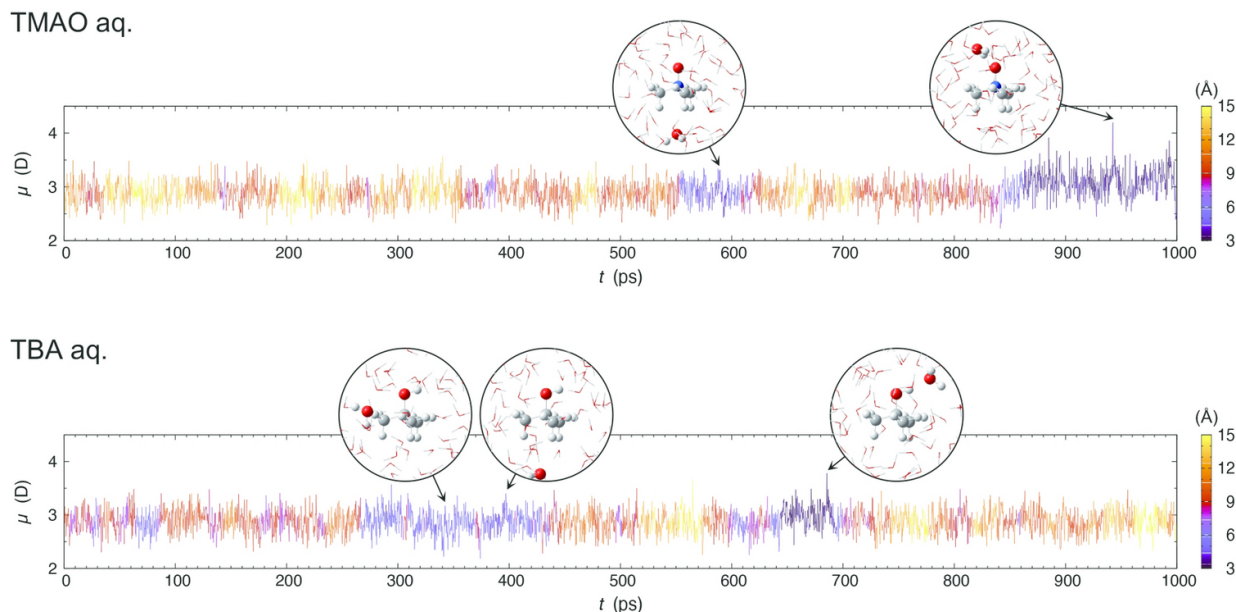


図 2 TMAO および TBA 水溶液中の電子状態の揺らぎの違い

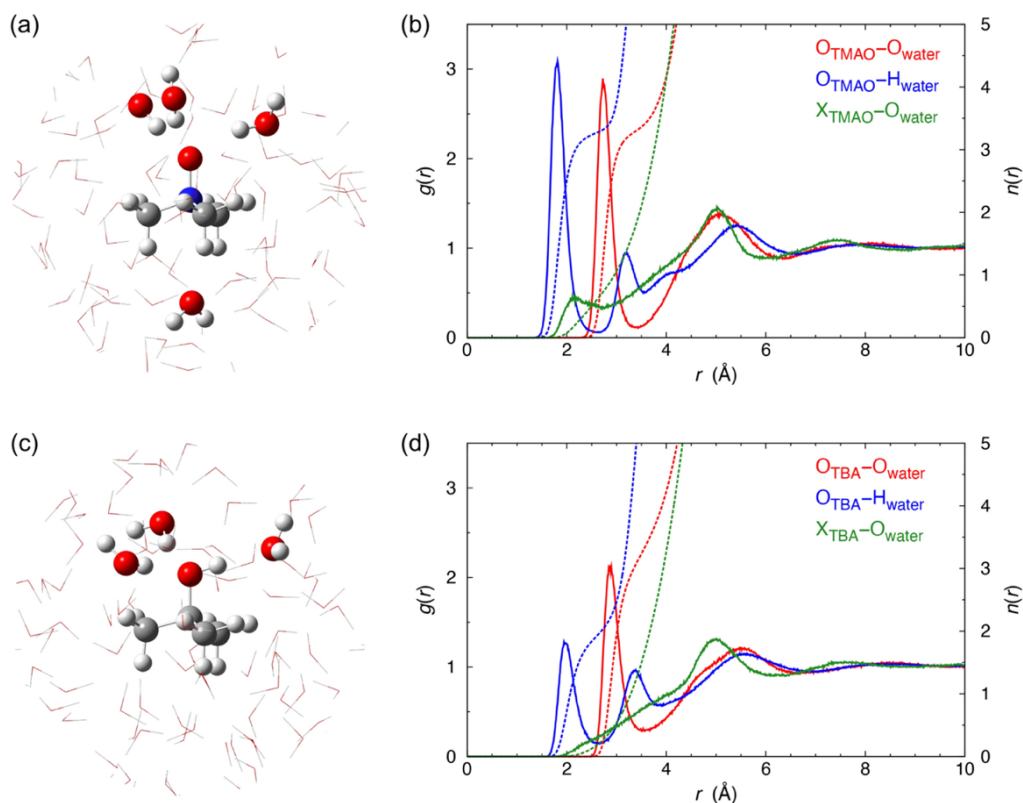


図 3 TMAO および TBA 水溶液中の溶液構造の違い

TMAO 水溶液中では、分極した TMAO によって水分子の極性が強められ、水素結合ネットワークが強化される。この時、通常、水を嫌う性質を持つ CH_3^- 基も有意に水をトラップすることが分かった (a)。このような効果は、同様な化学構造を持つ TBA では見られない (c)。TMAO および TBA の各原子から見てどのくらいの距離に水分子が存在するかを表す動径分布関数 (b,d) の解析から、TBA の CH_3^- 基は一般的に知られるように疎水性であるが、TMAO の CH_3^- 基は全く異なる性質を持つことが明らかとなった。

=====
基盤技術:

<EFP-MD>

<http://doi.org/10.1246/cl.160366>

<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.01.042>

<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b07446>

=====
リンク:

理論化学研究室 (森 寛敏 教授グループ) (<https://sites.google.com/g.chuo-u.ac.jp/theochem/home>)

<本件に関するお問い合わせ>

中央大学工学部応用化学科 教授 森 寛敏

TEL : 03-3817-1918

Email : qc-forest.19d@g.chuo-u.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ>

中央大学広報室

Email : kk-grp@g.chuo-u.ac.jp