

分子基礎理論第三研究部門

平 田 文 男 (教授) (1995 年 10 月 16 日着任)

A-1) 専門領域：理論化学、溶液化学

A-2) 研究課題：

- a) 溶液内分子の電子状態に対する溶媒効果と化学反応の理論
- b) 溶液中の集団的密度揺らぎと非平衡化学過程
- c) 生体高分子の溶媒和構造の安定性に関する研究
- d) 界面における液体の統計力学

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 蛋白質が選択的に結合したイオンを 3 次元 RISM 理論で検出：蛋白質によるリガンドの認識はその機能発現機構の中で極めて本質的のプロセスである。本研究では人リゾチームの野生型と各種変異型による Na^+ , K^+ , Ca^{++} の選択的結合を 3 次元 RISM 理論によって「検出」した結果を報告した。

人リゾチームの野生型および Q86D 置換体はどのような正イオンも結合しないことが Kuroki-Yutani の X 線回折実験からすでに知られている。彼らは、同時に、A92D 置換体は Na^+ を結合するが Ca^{++} は結合せず、Q86D/A92D 置換体は Ca^{++} を結合するという報告を行っている。本研究では 3 次元 RISM 理論により電解質中の人リゾチームの野生型及び数種類の置換体の水和構造、イオン分布を計算した。その結果、野生型及び Q86D 置換体はイオンを結合せず、A92D と Q86D/A92D はイオンを結合することを再現した。これらイオン結合性のある置換体のもつ Na^+ 及び Ca^{++} の選択性についても定性的に実験結果を再現した。

本研究で報告した方法は水溶液中の溶質の分子種を変えるだけで、イオンチャネル、酵素反応、ドラッグデザインなど、分子認識に関わる多くの生理過程に容易に拡張することができる。本研究はその突破口を切開くものである。

[*J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12042 (2006) に既報]

- b) 不均一分子性液体の統計力学における新理論の提案：液体統計力学の確立された理論は密度相関関数に関する Ornstein-Zernike (OZ) 積分方程式の形式で与えられる。1960 年代初頭に一応の完成を見たこの理論は液体の物理的側面に主眼を置いたものであり、分子の個性やその変化を問題とする「化学現象」に対してはほとんど無力と言っても過言ではない。OZ 方程式を化学現象をも含む形式に定式化するにはふたつの拡張が必要であった。ひとつは分子の構造や電荷分布をあらわに取り入れること、他は液液や固液さらには蛋白質表面などの界面を考慮することである。この前者に関しては、1972 年に D. Chandler と H. Andersen が提案した RISM 理論によって、分子の幾何形状が考慮できるようになり、さらに 1981 年に F. Hirata と P. Rossky によって分子内の電荷分布が取り入れられたことによりほとんどすべての溶液内化学過程に適用できるようになった。しかしながら、この理論は本質的には液体の密度や濃度が均一であることを前提としており、例えば、液液界面のように密度や濃度の勾配があるような不均一系に適用することはできない。

本研究の目的は分子性液体の統計力学理論である RISM 理論を不均一系に一般化し、様々な界面での分子性液体に適用できる理論を構築することである。本研究では、まず、不均一系に一般化した RISM 方程式 (不均一 RISM 方程式) の定式化を行った。次に「イオンの水和」を例にとり、不均一 RISM 理論の有効性を検証した。イオンの

水和に関しては、1957年にロシアのSamoilovが「正・負水和」モデルを、同時に米国のFrankおよびWenが「構造形成・破壊」モデルを提案しているが、これらは物理的にはほぼ同一のモデルである。本研究ではその構造的実態について検討を行った。

B-1) 学術論文

R. ISHIZUKA and F. HIRATA, “Conformational Equilibria in Liquids Consisting of Small Chain Molecules,” *Chem. Phys. Lett.* **420**, 135–139 (2006).

N. YOSHIDA and F. HIRATA, “A New Method to Determine Electrostatic Potential Around a Macromolecule in Solution from Molecular Wave Function,” *J. Comput. Chem.* **27**, 453–462 (2006).

N. YOSHIDA, R. ISHIZUKA, H. SATO and F. HIRATA, “Ab Initio Theoretical Study of Temperature and Density Dependence of Molecular and Thermodynamic Properties of Water in the Entire Fluid Region: Autoionization Processes,” *J. Phys. Chem.* **110**, 8451–8458 (2006).

A. E. KOBRYN, T. YAMAGUCHI and F. HIRATA, “Study of Anomalous Mobility of Polar Molecular Solutions by Means of the Site-Site Memory Equation Formalism,” *J. Mol. Liq.* **125**, 14–21 (2006).

T. IMAI, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “Hydration Structure and Thermodynamics of Protein Studied by the 3D-RISM Theory,” *J. Mol. Simulation* **32**, 817–824 (2006).

T. IMAI, H. ISOGAI, T. SETO, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “Theoretical Study of Volume Changes Accompanying Xenon-Lysozyme Binding: Implication for Molecular Mechanism of Pressure Reversal of Anesthesia,” *J. Phys. Chem. B* **110**, 12149–12154 (2006).

T. IMAI, Y. HARANO, M. KINOSHITA, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “A Theoretical Analysis on Hydration Thermodynamics of Proteins,” *J. Chem. Phys.* **125**, 024911 (7 pages) (2006).

J. Y. LEE, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Conformational Equilibrium of 1,2-Dichloroethane in Water: Comparison of PCM and RISM-MP2 Methods,” *J. Phys. Chem.* **110**, 16018–16025 (2006).

N. YOSHIDA, S. PHONGPHANPHANEE, Y. MARUYAMA, T. IMAI and F. HIRATA, “Selective Ion-Binding by Protein Probed with the 3D-RISM Theory,” *J. Am. Chem. Soc. (communication)* **128**, 12042–12043 (2006).

B-4) 招待講演

F. HIRATA, “Water Molecules Confined in a Cavity of Protein Detected by the 3D-RISM Theory,” JSPS Core-to-Core Program Seminar, “Pressure, hydration, and dynamics toward a new dynamic view of protein,” Okinawa, January 2006.

F. HIRATA, “Relaxation and Dynamics in Liquids,” Sokendai Asian Winter School, Okazaki, February 2006.

平田文男, 「生体内化学過程を追求するための新しい理論的方法論の構築」 「巨大計算手法の開発と分子・物質シミュレーション中核拠点の形成」 第2回連携研究会, 岡崎, 2006年3月.

平田文男, 「分子性液体の統計力学が切り拓く『水と生体分子が織りなす生命現象の化学』」 生物物理若手の会近畿支部セミナー 「水と生命」 姫路, 2006年3月.

平田文男, 「3D-RISM 理論が蛋白質研究にもたらした最近のブレークスルー」 第4回ナノ学会シンポジウム「液体研究はナノテクノロジーのbreakthroughになり得るか」 京都, 2006年5月.

F. HIRATA, “Recognition of Substrates by Protein in Solution: The First Step toward Enzymatic Reactions,” ICQC2006 Satellite Symposium “Reactions in Solution and Biological Systems,” Kyoto, May 2006.

平田文男, 『『生命』と『物質』の謎を解く鍵、『分子認識』』自然科学研究機構連携プロジェクト「自然科学における階層と全体」第3回シンポジウム, 箱根, 2006年7月.

平田文男, 「理論とシミュレーションで探る複雑・多体クーロン系」未来エネルギー研究会主催「若手のためのサマースクール」琵琶湖, 2006年8月.

平田文男, 「水溶液中のダイナミクス理論」日本物理学会シンポジウム「THz 関連領域のダイナミクスと光散乱」千葉大学, 2006年9月.

N. YOSHIDA, S. PHONPHANPNANEE and F. HIRATA, “Selective ion binding by human lysozyme studied by the statistical mechanical integral equation theory,” International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE) 2006, Chania (Greece), October-November 2006.

B-6) 受賞、表彰

平田文男, 日本化学会学術賞 (2001).

佐藤啓文, 日本化学会進歩賞 (2002).

B-7) 学会及び社会的活動

学協会役員、委員

溶液化学研究会運営委員長 (2004-).

学会誌編集委員

Phys. Chem. Commun., Advisory Board.

Theoretical and Computational Chemistry, 編集委員.

B-10) 外部獲得資金（分子研着任後）

重点領域研究(公募)「電極の原子配列を考慮した電極 - 溶液界面の統計力学理論」平田文男 (1997年-1999年).

特定領域研究(公募)「理論的アプローチによる繊維金属を含む生体内化学反応の解明」佐藤啓文 (1999年-2001年).

奨励研究(A)「溶液内分子の核磁気共鳴スペクトルに対する非経験的手法に基づく理論の開発」佐藤啓文 (1999年-2001年).

基盤研究(B)「化学反応に対する溶媒効果の分子論」平田文男 (2000年-2003年).

特定領域研究(計画)「統計力学密度汎関数理論に基づく液液界面構造の解明」Andriy Kovalenko (2001年-2004年).

特定領域(計画)「生体内化学過程の統計力学理論」平田文男 (2003年-2007年).

超高速コンピュータ網形成プロジェクト「ナノサイエンス実証研究」平田文男(拠点長)(2003年-2007年).

若手研究(B)「過冷却状態における分子性液体の動的不均一性に関する理論的及び計算機を用いた研究」鄭誠虎 (2005年-2007年).

C) 研究活動の課題と展望

当研究グループでは、数年前から、様々な界面における液体の構造と相転移を含む熱力学的挙動を解析する統計力学理論を構築している。昨年度までに電極・溶液界面、気液界面、液液界面、および炭素細孔界面の問題について理論構築を行い、界面における溶液の構造を分子レベルで解明して来た。とりわけ昨年度行った気液・液液界面の研究は不均一な密度(濃度)分布をもつ流体系の構造を分子レベルで取り扱うことを初めて可能にしたものであり、歴史的な意義を有する。

ところで、液体との界面でもうひとつ重要なものがある。それは生体分子との界面である。この問題に関して、昨年度、極めて興味深い結果が得られた。すなわち、蛋白質を水に浸して3次元RISM計算を行ったところ、蛋白質周辺だけではなく、蛋白質内部の空隙内に閉じ込められた水分子の分布が「観測」されたのである。しかも、その位置はX線で決定されたものとほぼ完全に一致していた。この結果は統計力学理論が蛋白質の内部水の位置を決定できたという歴史的な意義を有するだけではない。それは生体分子が営む様々な機能において本質的なプロセスである「分子認識」に対して、液体の統計力学が極めて有効であることを意味する。例えば、酵素反応を考えてみよう。酵素反応において基質分子同士やそれらと酵素との電子のやりとりが重要であることは論をまたない。しかしながら、「電子のやりとり」ができるためには基質分子は酵素の反応ポケットに取り込まなければならない。また、反応後には反応生成物が反応ポケットから吐き出されなければならない。しかしながら、これらのプロセスは反応ポケット内に存在する水分子の酵素に対する親和力(自由エネルギー)との競争関係で行われるのである。すなわち、酵素反応においては酵素(反応ポケット)の基質分子に関する「分子認識」が反応性や反応速度にとって本質的意味をもつ。今回、水に対して得られた結果は生体分子による基質やリガンドの「分子認識」過程に容易に一般化することができる。すなわち、溶媒を「水」だけではなく水と基質分子を含む「溶液」に拡張するのである。この溶液系に対して3次元RISMの解析を行う。もし、基質の酵素に対する親和力が水のそれに勝っていれば反応ポケット内に基質分子の分布を観測するだろう。これは「分子認識」以外の何者でもない。

本研究グループでは、今後、この方法を酵素反応、生体分子によるリガンドの結合、イオンチャネル、など広範な問題に応用していく計画である。