

理論分子科学第二研究部門

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

当研究グループでは統計力学理論に基づき液体・溶液の構造、ダイナミクス、相転移を含む熱力学挙動、およびその中の化学反応を解明する理論の構築を目指して研究を進めている。特に、最近は様々な界面における液体の構造とそこにおける化学過程に着目しており、電極 - 溶液界面、気液界面、液液界面、炭素細孔界面、生体分子界面における溶液の構造を分子レベルで解明して来た。これらの溶液界面は触媒や酵素に典型的に見られるように化学反応の反応場として重要な役割を演じている。溶液界面は極めて不均一な構造をしており「平均場」近似を基礎とする従来の統計力学が最も苦手とするところであった。しかしながら、最近、我々は液体の統計力学のひとつである3次元 RISM 理論が蛋白質内部の狭い空間に閉じ込められた小分子の分布を実験 (X線や中性子回折) を越える分解能で記述できることを見出した。これは酵素反応やイオンチャネルなど生命現象の素過程で重要な役割を演じる「分子認識」の問題が統計力学の対象になったことを意味する歴史的な発展である。以下に、本年度の主な成果として水分子透過チャネルであるアクアポリンとセルロース分解酵素に関する研究を紹介する。

- a) アクアポリン (水チャネル) の水透過機構の解明：アクアポリンは4個の分子チャネルからなる複合チャネルであるが、水分子を透過することにより細胞内の水の濃度を調節する重要な蛋白質である。このチャネルの水分子透過機構 (特に、ゲーティングのメカニズム) を解明するためにはチャネル内部の水分子の分布を求める必要があるが、現在の実験の分解能では蛋白質の構造と水分子の分布の相関を求めることは極めて難しい。我々は3次元 RISM 理論を用いて、結晶構造が決定しているアクアポリン (AQP2) の4つの構造に関して、そのチャネル内部の水分子の分布を決定することに初めて成功した。これらの4つのうちひとつは水分子を透過している時の構造であり、他の3つは透過しない時のそれである。水の分布関数の解析から、チャネルを構成しているひとつのアミノ酸残基 (R189) の配向がチャネルの開閉機能 (ゲーティング) に関わっていることを明らかにした。[*Chem. Phys. Lett.* **449**, 196 (2007) に既報]
- b) セルロース分解酵素の反応中間体を理論的に同定：セルロース (糖鎖高分子) から単糖類を生成するプロセスは太陽エネルギーを有効に利用する上でその鍵となる化学過程であり、それを実現する最も効率の良い方法は酵素反応であると考えられる。この反応は加水分解反応であり、セルロースとともに水分子もひとつの基質であるため、酵素 (蛋白質) 内の水分子の位置が反応機構の解明に本質的意義を有する。しかしながら、実験的に酵素内の水分子の位置を決定することは不可能に近い。その理由はこの水分子が「反応中間体」であり、反応によって消滅してしまうからである。我々は、X線結晶構造解析から得られたセルロースオリゴマー (6量体) とセルロース分解酵

素の複合錯体を水に浸し、その周辺および活性部位における水分子の分布を3次元 RISM 理論により求めた。その結果、活性部位を構成する二つのグルタミン酸 (Glu186 と Glu359) のカルボニル酸素および糖鎖のグリコシド酸素からの水素結合距離内に水分子の強いピークを見出した。我々はこの水分子がグリコシド結合を求核的に攻撃する基質であると結論した。[*J. Am. Chem. Soc. (Communication)* に投稿中]

B-1) 学術論文

A. E. KOBRYN and F. HIRATA, “Statistical-Mechanical Theory of Ultrasonic Absorption in Molecular Liquids,” *J. Chem. Phys.* **126**, 044504 (2 pages) (2007).

T. IMAI, R. HIRAOKA, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “Locating Missing Water Molecules in Protein Cavities by the Three-Dimensional Reference Interaction Site Model Theory of Molecular Solvation,” *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **66**, 804–813 (2007).

Y. IKUTA, Y. MARUYAMA, M. MATSUGAMI and F. HIRATA, “Probing Cations Recognized by a Crown Ether with the 3D-RISM Theory,” *Chem. Phys. Lett.* **433**, 403–408 (2007).

A. TANIMURA, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “Structure of Electrolyte Solutions Sorbed in Carbon Nanospaces, Studied by the Replica RISM Theory,” *Langmuir* **23**, 1507–1517 (2007).

T. YAMAZAKI, T. IMAI, F. HIRATA and A. KOVALENKO, “Theoretical Study of the Cosolvent Effect on the Partial Molar Volume Change of Staphylococcal Nuclease Associated with Pressure Denaturation,” *J. Phys. Chem. B* **111**, 1206–1212 (2007).

N. YOSHIDA, S. PHONPHANPHANEE and F. HIRATA, “Selective Ion-Binding by Protein Probed with the Statistical Mechanical Integral Equation Theory,” *J. Phys. Chem. B* **111**, 4588–4595 (2007).

Y. IKUTA, Y. MARUYAMA, F. HIRATA and S. TOMODA, “Theoretical Study of Solvent Effect on Diastereo Selectivity in Protonation of Methyl 3-Fluorobutanoate Anion by Ethanol: Application of the 3D-RISM Theory,” *THEOCHEM* **811**, 183–190 (2007).

T. IMAI, S. OHYAMA, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “Theoretical Study of the Partial Molar Volume Change Associated with Pressure-Induced Structural Transition of Ubiquitin,” *Protein Sci.* **16**, 1927–1933 (2007).

T. IMAI, H. HARANO, M. KINOSHITA and A. KOVALENKO, “A Theoretical Analysis on Changes in Thermodynamic Quantities upon Protein Folding: Essential Role of Hydration,” *J. Chem. Phys.* **126**, 225102 (9 pages) (2007).

T. IMAI, R. HIRAOKA, T. SETO, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “Three-Dimensional Distribution Function Theory for the Prediction of Protein-Ligand Binding Sites and Affinities: Application to the Binding of Noble Gases to Hen Egg-White Lysozyme in Aqueous Solution,” *J. Phys. Chem. B* **111**, 11585 (2007).

T. MIYATA and F. HIRATA, “Combination of Molecular Dynamics Method and 3d-RISM Theory for Conformational Sampling of Large Flexible Molecules in Solution,” *J. Comput. Chem.* 10.1002/jcc. 20844.

S. PHONPHANPHANEE, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “A Statistical Mechanics Study on Equilibrium Water Distribution in the Channel of Aquaporin,” *Chem. Phys. Lett.* **449**, 196–201 (2007).

S. -H. CHONG, M. AICHELE, H. MEYER, M. FUCHS and J. BASCHNAGEL, “Structural and Conformational Dynamics of Supercooled Polymer Melts: Insights from First-Principles Theory and Simulations,” *Phys. Rev. E* **76**, 051806 (22 pages) (2007).

T. MIYATA, "Reference Interaction Site Model Study on the Anomeric Equilibrium of D-Glucose in Aqueous Solution," *Cond. Matt. Phys.* **10**, 433–439 (2007).

N. YOSHIDA, "Analytical Free Energy Gradient for the Molecular Ornstein-Zernike Self-Consistent-Field Method," *Cond. Matt. Phys.* **10**, 363–372 (2007).

Y. MARUYAMA, M. MATSUGAMI and Y. IKUTA, "Probing Cations Recognized by a Crown Ether with the 3D-RISM Theory. II. 18-Crown-6 Ether," *Cond. Matt. Phys.* **10**, 315–322 (2007).

B-3) 総説、著書

F. HIRATA, "Condensed Matter Physics (Ukraine)," **volume 10**, number 3 & 4 (2007). (special issues dedicated to the 60th anniversary of Fumio Hirata)

B-4) 招待講演

平田文男, 「グリッド環境を利用したこれからの計算化学」 NAREGI シンポジウム 2007, 東京(一橋記念講堂) 2007年2月.

平田文男, 「RISM: today & Future」 「RISM 理論の新展開」研究会, 岡崎コンファレンスセンター, 2007年3月.

平田文男, 「分子の言葉で綴る生命現象の理論: 現状と課題」日本化学会第87春期年会, 第二次先端ウオッチングイブニングセッション「生命分子科学の進展」関西大学千里山キャンパス, 2007年3月.

F. HIRATA, "Molecular Recognition Realized by the 3D-RISM Theory," 60th Birthday lecture tour in USA, UC San Diego, Univ. Houston, Texas University Rutgers University, Austin (U.S.A.) April 2007.

平田文男, 「生命現象の素過程としての分子認識」九州工業大学生命情報工学科バイオサーモプロジェクト, 九州工業大学, 2007年10月.

F. HIRATA, "Molecular Recognition Realized by the Statistical Mechanics Theory," 9th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies (PAT2007), Shanghai (China), October 2007.

F. HIRATA, "A grand challenge application for the next-generation supercomputer in the soft nano-science," First French-Japanese Workshop "Petascale Applications, Algorithms and Programming(PAAP)," RIKEN (Tokyo), November 2007.

吉田紀生, 「3D-RISM 理論の生体分子への応用 The application of 3D-RISM theory to biomolecule」科学研究費補助金特定領域研究「次世代量子シミュレータ・量子デザイン手法の開発」A02班主催ミニワークショップ 大規模・高精度電子状態計算手法に関する研究会 (独)物質・材料研究機構, つくば市, 2007年7月.

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.

Condensed Matter Physics, Editorial Board.

J. Chem. Phys., Editorial Board (2007–2010).

その他

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」拠点長 (2003–2007).

最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用「次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」拠点長 (2006–).

B-8) 大学での講義、客員

名古屋大学大学院理学研究科, 集中講義「液体の統計力学：構造とダイナミクス」7月23日–7月25日.

B-10) 外部獲得資金

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).

特定領域研究(計画)「生体内化学過程の統計力学理論」平田文男 (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

我々は過去数年の研究において「分子認識の理論」とも呼ぶべき新しい統計力学理論を構築しつつある。それは溶液内の超分子や蛋白質などによる分子認識(複合体形成)過程を第一原理的に実現する方法論である。しかしながら、現在までの理論では十分に取り扱うことができない問題がある。それは蛋白質の構造揺らぎと共役した機能発現過程(化学過程)である。酵素反応やイオンチャネルなど蛋白質の機能発現においては基質分子を蛋白内に取り込む過程(分子認識)が重要であるが、このプロセスは単に「鍵と鍵孔」のような機械的なフィッティング過程ではない。例えば、酵素反応の場合、酵素の反応ポケット周辺の構造が変化して、基質を取り込む現象は実験的にも良く知られている。また、イオンチャネルにイオンを取り込む際の「ゲーティング」という機構も同様の構造揺らぎによって実現される。このような蛋白質の構造揺らぎと共役した化学過程を取り扱うために、溶液のダイナミクスと共役した蛋白質の構造揺らぎを記述する理論の発展は今後の重要な課題である。このような理論を発展させる上で、構造揺らぎのスケールに応じて二つの方向が考えられる。ひとつは蛋白質のフォールディングのようにグローバルな構造揺らぎを追跡する場合で、この場合は構造変化の時間的分解能よりはそのグローバルな安定構造を探索することが重要である。この問題に対して我々はすでに3D-RISM理論と拡張アンサンブル法を組み合わせた方法論を提案しており、最近、分子動力学法と組み合わせた新しい方法論を開発した。一方、酵素反応の反応速度を追跡する場合のように、蛋白質の比較的速い構造揺らぎが関与する場合には、溶液のダイナミクスと蛋白質の構造揺らぎとの動的相関を記述する理論が必要である。我々は一般化ランジェヴェアン理論と3D-RISM/RISM理論を結合した新たな理論の開発に着手する予定である。