

## 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（3D-RISM/RISM 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，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。分子認識過程には二つの物理化学的要素が伴う。ひとつは蛋白質とリガンドの複合体の熱力学的安定性であり，この過程を律するのは複合体形成前後の自由エネルギー変化である。もうひとつの要素は蛋白質の「構造揺らぎ」である。蛋白質内に基質分子を取り込む過程（分子認識）は単に「鍵と鍵孔」のような機械的な適合過程ではなく，多くの場合，蛋白質の構造揺らぎを伴う。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。

- a) アクアポリン（水チャネル）のプロトン排除機構の解明：アクアポリンは4個の分子チャネルからなる複合蛋白質であるが，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。このチャネル蛋白質は水を非常に良く透過する一方，それよりも小さなプロトンは全く透さないことが知られている。我々は内径が異なる二つのアクアポリンファミリー（AQP1 と GlpF）を例とし，そのチャネル内部における水およびヒドロニウムイオン（ $\text{H}_3\text{O}^+$ ）の分布を3次元 RISM 理論により求め，これらのチャネルがプロトンを透過しない物理的理由を考察した。この解析の結果，AQP1 ではチャネル内部のアミノ酸残基がつくる正の静電ポテンシャルによってプロトン（正の電荷をもつ）が静電的な反撥力を受け，チャネル内部の広い領域から排除されることが分かった。一方，GlpF では静電的な反発力が AQP1 ほど大きくないため，チャネル内部のいわゆる選択フィルター領域を除く大部分の領域にヒドロニウムイオンの分布が認められた。このことはいわゆるプロトンジャンプ機構（Grotthuss mechanism）によるプロトン透過の余地を残すことを意味する。しかしながら，チャネル内部の水分子の配向に関する詳細な解析から，チャネル内部の水分子が二つのアミノ酸残基との間でいわゆる「二極配位」を行い，その結果，プロトンジャンプ機構に不可欠な水分子間の水素結合配置を阻害することが示された。[ *J. Am. Chem. Soc. (Communications)* **130**, 1540–1541 (2008) に既報 ]
- b) 自由エネルギー曲面上での生体分子のダイナミクスを記述する理論：生体分子のダイナミクスを記述する理論には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自由エネルギー曲面上での安定構造を探索することが重要である。我々は3D-RISM 理論と分子動力学法を組み合わせ自由エネルギー曲面上での疑似ダイナミクス（Ginzberg-Landau ダイナミクス）を行う方法を提案した。溶液分子の配置の緩和が生体分子の瞬間的構造に完全に

追随する極限では、蛋白質原子に働く溶媒からの駆動力はその自由エネルギー曲面の原子座標に関する微分によって得られ、3次元 RISM 理論から次の表現が得られる。[*J. Comput. Chem.* **27**, 453–462 (2006)]

$$\frac{\partial \Delta \mu_s}{\partial \mathbf{R}_a} = \sum_{\gamma} \rho_{\gamma} \int d\mathbf{r} \frac{\partial u_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{R}_a} g_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})$$

上式中、 $\Delta \mu_s$  は溶媒和自由エネルギー、 $\mathbf{R}_a$  は蛋白原子の座標、 $u_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})$  は蛋白質 - 溶媒原子間相互作用、 $g_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})$  は蛋白質の周りの溶媒の分布関数（統計的重み）である。この理論の応用例として、水中でのアセチルアセトンの構造異性化ダイナミクスを検討した。[*J. Comput. Chem.* **29**, 872–882 (2007) に既報]

#### B-1) 学術論文

**R. ISHIZUKA, S. -H. CHONG and F. HIRATA**, “An Intergral Equation Theory for Inhomogeneous Molecular Fluids: The Reference Interaction Site Model Approach,” *J. Chem. Phys.* **128**, 34504–34513 (2008).

**S. PHONPHANPHANEE, N. YOSHIDA and F. HIRATA**, “On the Proton Exclusion of Aquaporins: A Statistical Mechanics Study,” *J. Am. Chem. Soc. (Communications)* **130**, 1540–1541 (2008).

**N. YOSHIDA, T. ISHIDA and F. HIRATA**, “Theoretical Study of Temperature and Solvent Dependence of the Free Energy Surface of the Intramolecular Electron Transfer Based on the RISM-SCF Theory; Application to 1,3-Dinitrobenzene Radical Anion in Acetonitrile and Methanol,” *J. Phys. Chem. (Hynes issue)* **112**, 433–440 (2008).

**B. KIM, S. -H. CHONG, R. ISHIZUKA and F. HIRATA**, “An Attempt toward the Generalized Langevin Dynamics Simulation,” *Cond. Matt. Phys.* **11**, 179–190 (2008).

**Y. IKUTA, S. KARITA, Y. KITAGO, N. WATANABE and F. HIRATA**, “Detecting Reaction Intermediate in Enzymatic Reaction of Cel44A, GH Family 44 Endoglucanase with 3D-RISM Theory,” *Chem. Phys. Lett.* **465**, 279–284 (2008).

**Y. YONETANI, Y. MARUYAMA, F. HIRATA and H. KONO**, “Comparison of DNA Hydration Patterns Obtained Using Two Distinct Computational Methods, Molecular Dynamics Simulation and Three-Dimensional Reference Interaction Site Model Theory,” *J. Chem. Phys.* **128**, 185102 (9 pages) (2008).

**S. -H. CHONG**, “Connections of Activated Hopping Processes with the Breakdown of the Stokes-Einstein Relation and with Aspects of Dynamical Heterogeneities,” *Phys. Rev. E* **78**, 041501 (2008).

#### B-4) 招待講演

**F. HIRATA**, “Statistical theory of molecular recognition, and its application to aquaporin,” The 5<sup>th</sup> Open Workshop on “Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules,” Nara (Japan), January 2008.

平田文男, 「分子認識の統計力学と生命現象への応用」, 金沢大学, 2008年5月.

**F. HIRATA**, “A grand challenge application for the next-generation supercomputer in the nano-science (Plenary),” The grand challenge to Next Generation Integrated Nano-science, Tokyo (Japan), June 2008.

**F. HIRATA**, “Theory of molecular recognition and its application to the enzymatic reaction,” The grand challenge to Next Generation Integrated Nano-science, Tokyo (Japan), June 2008.

**F. HIRATA**, “Why ions are not permeated through aquaporins?” International Symposium on Structure and Reaction Dynamics of Ionic Liquids, Kanazawa (Japan), September 2008.

平田文男, 「炭素細孔内の溶液構造と相転移」, 第61回コロイドおよび界面化学討論会, 九州大学, 2008年9月.

**F. HIRATA**, “Molecular Recognition Realized by the Statistical Mechanics Theory of Liquids,” Theory and Applications of Computational Chemistry(TACC), Shanghai (China), September 2008.

**F. HIRATA**, “Molecular Recognition in Life Phenomena Probed with the Statistical Mechanics of Liquids,” The 8<sup>th</sup> KIAS-Yonsei Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), October 2008.

**F. HIRATA**, “Statistical-mechanics theory of molecular recognition: water and other molecules recognized by protein,” Water in Biological System, A French-Japanese Workshop, Kyoto November 2008.

平田文男, 「化学(分子科学)は地球環境・エネルギー危機の『救世主』となり得るか?」第一回総研大合同フォーラム「未来ある人類社会の構築」葉山, 2008年12月.

**F. HIRATA**, “Molecular Recognition in Life Phenomena Probed with the Statistical Mechanics of Liquids,” IMA Annual Program Tear Workshop “Solvation,” Minneapolis (U.S.A.), December 2008.

平田文男, 「生命階層と物質階層の境界: 分子認識」自然科学研究機構「自然科学における階層と全体」シンポジウム, 蒲郡, 2008年12月.

平田文男, 「生体分子および溶媒の構造揺らぎと共役した機能発現過程の理論的解明」新学術領域「揺らぎと生体機能」第一回公開シンポジウム, 京都, 2009年1月.

**Y. MARUYAMA and N. YOSHIDA**, “A Grand Challenge Application for the Next-generation Super-computer: Soft-Nano Phenomena Explored by the 3D-RISM Theory,” Second French-Japanese Workshop Petascale Applications, Algorithms and Programing, Toulouse (France), June 2008.

**Y. MARUYAMA**, “Selective ion-binding by human lysozyme studied by the statistical mechanical integral equation theory,” Scientific Impacts and Opportunities in High Performance Computing, Young Investigators Symposium, Oak Ridge (U.S.A.), October 2008.

宮田竜彦, 「液体論を取り入れた分子動力学シミュレーション: ミセルのモデル化へ向けて」広域物性研究会広島シンポジウム2008, 広島大学, 2008年10月.

宮田竜彦, 「3次元RISM理論に基づく溶媒効果を取り入れた分子動力学シミュレーション: ミセルのモデル化へ向けて」IBM 天城HPCセミナー2008, IBM 天城ホームステッド, 2008年12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

学協会役員等

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

金沢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-25日.

## B-10) 競争的資金

重点領域研究(公募研究)「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(公募研究)「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).

新学術領域(計画)「生体分子および溶媒の構造揺らぎと共役した機能発現過程の理論的解明」平田文男 (2008年-2013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した。