

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) ウイルス内 M2 チャンネルのプロトン透過機構：M2 チャンネルはインフルエンザ A の細胞膜に存在するプロトンチャンネルであり，細胞膜内外の pH を調整する機能を持つ。よく知られたインフルエンザ薬であるアマンタジンはこのチャンネルの阻害剤である。

M2 チャンネルは pH に応じてゲートを開閉することで細胞内の pH を調整している。M2 チャンネルは 4 量体からなり，ゲート部には 4 つのヒスチジン残基が存在する。これまでの，実験およびシミュレーションなどから，細胞外の pH に応じてヒスチジンのプロトン化状態が変わることでゲートが開閉していることが知られている。そこで，0H (全てのヒスチジンがプロトン化していない状態) から 4H (全てのヒスチジンがプロトン化している状態) の 5 つの状態について，MD シミュレーションから抽出した構造を用いて，3D-RISM でチャンネル内のプロトン (ヒドロニウムイオン) および水分子の分布および平均力ポテンシャルを計算した。0H~2H では平均力ポテンシャルに大きな障壁が存在しており，水もプロトンも透過の可能性は無いことが分かる。3H では 5 kJ/mol 程度の障壁が見られるが，これは熱運動で越えることができる程度の障壁である。4H ではゲートは 3H よりも開いているものの，障壁が高くなり，プロトン透過性はむしろ下がっていることが分かる。ゲートの開閉はプロトン化したヒスチジン間の静電反発により起こるため 0H，1H，2H，3H，4H とプロトン化状態が進むほどゲートは大きく開くが，一方でプロトン化したヒスチジンにより，正の静電ポテンシャルが作られるため，ヒドロニウムイオンには反発力が働くことになる。したがって，M2 チャンネルのプロトン透過性はゲート開閉による立体障害とプロトン化による静電反発のトレードオフによって決まることになる。[*J. Am. Chem. Soc.* 132, 9782-9788 (2010) に既報]

- b) DNA B-Z 転移に対する塩効果：3D-RISM 理論による解析：DNA は通常生体内で右巻き二重螺旋の B 構造を取るが，

癌細胞中などでは左巻きの Z 構造を取ることが知られている。また、溶媒の塩濃度が高くなると B から Z 構造に転移することが実験的に確認されている。

この DNA の構造相転移について 2 つのモデルが提唱されている。一つは Saenger らの“経済的な水和”モデルである。このモデルは二重螺旋構造安定化の主要因を水和とみなす。塩濃度が上がるにつれて、水和に寄与する水分子の実効的な濃度が減少するため、リン酸基間の架橋によって水分子を効率的に利用することができる Z 構造の方が有利になるという説である。もう一つはリン酸同士のクーロン反発がイオン水溶液によって遮蔽されるというモデルである。この 2 つのモデルのどちらが正しいかを調べるためには水分子とイオンを正しく取り扱う必要がある。

我々は分子性液体を取り扱うことのできる 3D-RISM 理論と構造最適化プログラムと組み合わせて DNA の B-Z 転移のメカニズムを調べた。

NaCl 2M 水溶液中での B- 及び Z-DNA の最安定構造と周りの溶媒和構造を見ると、B-DNA では Na イオン（黄）はリン酸基の周りに局在化している。Z-DNA では Na イオンの分布はリン酸と塩基対を含む広い領域に非局在化している。リン酸基周りの動径分布関数で確認すると Z-DNA の方が Na イオンをより強く結合している事がわかった。また 2M NaCl 水溶液中の水の分布は 0M 時よりも減少していて、リン酸基間に架橋が見られず、Saenger らのモデルと一致しなかった。

二つの構造の自由エネルギー比較すると NaCl の濃度が高くなるにつれて B 構造よりも Z 構造が安定になり実験結果と定性的に一致した。純水中では Z 構造は B 構造に比べて構造エネルギー（リン酸基間のクーロン反撥）が高く不安定であるが、NaCl の濃度が高くなると溶媒和自由エネルギーおけるイオンの寄与が大きくなり安定化する。これはイオンによる遮蔽効果が B-Z 転移の主要因であることを示している。[*J. Phys. Chem. B* **114**, 6464–6471 (2010) に既報]

B-1) 学術論文

T. YUI, H. SHIIBA, Y. TSUTSUMI, S. HAYASHI, T. MIYATA and F. HIRATA, “Systematic Docking Study of Carbohydrate Binding Module Protein of Cel7A with Cellulose Ia Crystal Model,” *J. Phys. Chem. B* **114**, 49–58 (2009).

R. ISHIZUKA and F. HIRATA, “The Dynamics of Solvent around a Solute: Generalized Langevin Theory,” *Phys. Rev. E* **81**, 011202 (7 pages) (2010).

Y. MARUYAMA, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Revisiting the Salt-Induced Conformational Change of DNA with 3D-RISM Theory,” *J. Phys. Chem. B* **114**, 6464–6471 (2010).

S. PHONGPHONPHANEE, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Molecular Selectivity in Aquaporin Channels Studied by the 3D-RISM Theory,” *J. Phys. Chem. B* **114**, 7967–7973 (2010).

S. PHONGPHONPHANEE, T. RUNGROMONGKOL, N. YOSHIDA, S. HANNONGBUA and F. HIRATA, “Proton Transport through the Influenza A M2 Channel: 3D-RISM Study,” *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 9782–9788 (2010).

T. MIYATA, Y. IKUTA and F. HIRATA, “Free Energy Calculation Using Molecular Dynamics Simulation Combined with Three Dimensional Reference Interaction Site Model (3D-RISM) Theory. I. Free Energy Perturbation and Thermodynamic Integration along Coupling Parameter,” *J. Chem. Phys.* **133**, 044114 (15 pages) (2010).

B-3) 総説、著書

生田靖弘，平田文男，「3D-RISM 理論による環境・エネルギー問題への挑戦——バイオマスエタノールの有効活用を目指して——」*計算工学*, vol. 15, 18 (2010).

平田文男, 吉田紀生, S. PHONGPHANPHANEE, 「分子認識とイオンチャネルの統計力学理論」*Medical Bio* 10 月別冊「揺らぎと生体機能」寺嶋正秀監修 (2010).

N. YOSHIDA, Y. KIYOTA, S. PHONGPHANPHANEE, T. IMAI and F. HIRATA, “Statistical-Mechanics Theory of Molecular Recognition: Water and Other Molecules Recognized by Protein,” in *Water, the forgotten biological molecule*, Bihan and Fukuyama, Eds., Pan Stanford Publishing; Singapore (2010).

平田文男, 「化学のブレークスルー『理論化学編』」月刊「化学」別冊, 化学同人 (2010).

B-4) 招待講演

F. HIRATA, “Molecular Recognition Probed with the Statistical Mechanics of Molecular Liquids,” RIKEN Basic Science Interdisciplinary Research Project Mid Term evaluation symposium 2009, Wako, March 2010.

平田文男, 「ナノ分野における『グランドチャレンジ』課題への挑戦と計算科学」第一回「学際計算科学による新たな知の発見・統合・創出」シンポジウム, 筑波大学計算科学研究センター, つくば市, 2010 年 5 月.

平田文男, 「RISM-SCF 理論の開発と発展～RISM-SCF 理論誕生秘話～」加藤重樹教授記念シンポジウム「化学反応のポテンシャル曲面とダイナミクス」京都大学理学研究科セミナーハウス, 京都市, 2010 年 6 月.

F. HIRATA, “On the origin of energy produced by the hydrolysis reaction of ATP:3D-RISM-SCF study,” ICPOC-20: 20th International Conference on Physical Organic Chemistry, Busan (Korea), August 2010.

F. HIRATA, “Statistical Mechanics of Molecular Liquids Reveals Elementary Processes in Life Phenomena,” EMLG-JMLG joint meeting 2010, Lviv (Ukraine), September 2010.

F. HIRATA, “Statistical mechanics of Molecular Liquids Reveals Elementary Processes in Life Phenomena,” The Overseas Sokendai Lecture in Bangkok: The Inaugural CU-IMS Joint Symposium, Bangkok (Thailand), October 2010.

F. HIRATA, “Molecular Recognition in Biological Functions Revealed by Statistical Mechanics of Molecular Liquids,” 4th International symposium on “Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions,” Otsu, November–December 2010.

F. HIRATA, “Ligand binding and escaping pathway in myoglobin studied by the 3D-RISM theory,” Dynamics and Mechanisms of Photochemical Reactions of Biological Proteins, Pacificchem 2010, Honolulu (U.S.A.), December 2010.

吉田紀生, 「“計算科学”と“計算機科学”の連携による統計力学理論の超高並列化への挑戦」SS 研 HPC フォーラム e-science のフロンティア, 汐留シティセンター, 東京, 2010 年 8 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).

鄭 誠虎, 日本物理学会若手奨励賞 (2008).

清田泰臣, 溶液化学シンポジウムポスター賞 (2010).

B-7) 学会及び社会的活動

学協会役員等

溶液化学研究会会長 (2010–).

溶液化学研究会運営委員長 (2004–2010).

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–).

岡崎市民講座「生命活動における「水」の働き」(2009).

第 101 回「国研セミナー」(岡崎市教育委員会主催)で講演「生命の営みと『水』」(2010).

岡崎高校スーパーサイエンスハイスクール活動支援

講演「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?」(2009).

B-8) 大学での講義, 客員

Harvard University Department of Molecular and Cellular Biology, “Statistical Mechanics of Molecular Liquids Reveals Elementary Processes in Life Phenomena,” March 20, 2010.

国立情報学研究所, 客員教授, 2010 年 4 月 1 日–2011 年 3 月 31 日.

B-10) 競争的資金

科研費重点領域研究(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).

科研費特定領域研究(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).

科研費奨励研究(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).

科研費基盤研究(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).

科研費特定領域研究(計画研究)「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).

科研費特定領域研究(計画研究)「生体内化学過程の統計力学理論」平田文男 (2003 年–2007 年).

科研費若手研究(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).

科研費新学術領域研究(計画研究)「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).

科研費基盤研究(A), 「イオンチャネルの統計力学理論」平田文男 (2010 年–2012 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ィアン理論と 3D-RISM/RISM 理論を結合した新たな理論の開発に着手した。