

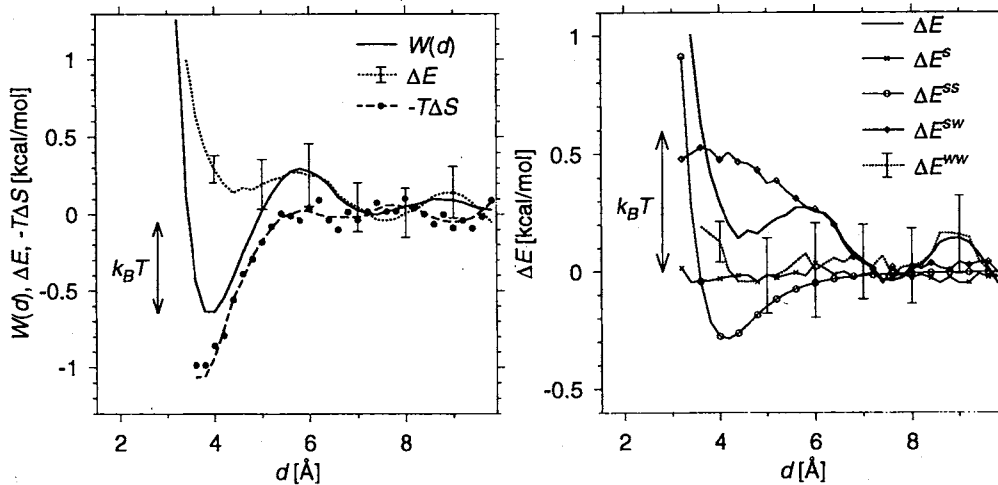
氏名	恒川直樹
生年月日	
本籍	愛知県
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第515号
学位授与の日付	平成14年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	最適化されたアンブレラ法を用いた分子動力学シミュレーションによる疎水x性相互作用の研究
論文審査委員(主査)	樋渡 保秋(理学部・教授)
論文審査委員(副査)	田子 精男(自然科学研究科・教授) 小田 立樹(理学部・講師) 高須 昌子(岡崎国立共同研究機構分子科学研究所・助教授) 宮川 博夫(大正製薬株式会社研究システム部・主事)

## 学位論文要旨

### abstract

The association of a pair of methane molecules in water has been investigated by molecular dynamics simulations with an optimized umbrella sampling method. The potential of mean force, entropy, and internal energy of the association have been calculated, in which for the first time the energetic contribution of water-water interaction to hydrophobic association was estimated. It turns out that the entropic contribution to the association is attractive at short distances and the energetic contribution of water-water interaction is very little. These results suggest that the number of hydrogen bondings between water molecules little change in the process of hydrophobic association.

生体高分子の会合・解離を解析するにあたり、水中でのそれぞれの部分間に働く相互作用が如何なるものか明らかにしたいものである。特に、生体高分子の構造転移などには疎水性相互作用が重要な役割を果たしていると言われていたが、この相互作用のメカニズムは明らかではない。これらを理解するために、実質的な相互作用を表す疎水性分子間の会合自由エネルギー計算に取り組んだ。その結果、疎水性分子であるメタンの水和によるその周りの水の構造、2つのメタン分子の会合における平均力ポテンシャル、そして、その会合におけるエントロピーや水分子間の相互作用の寄与が明らかになった。そして、会合におけるエントロピーの変化やエネルギー変化の起因として考えられる水分子の水素結合によるネットワークの変化を解析した。



上記の左の図には温度 300K の疎水性分子であるメタン分子間の平均力ポテンシャル (PMF) を実線で、320K と 280K の PMF から "finite difference" 法を用いて計算した 300K のエントロピー変化を点で、それをスムージングしたものを破線で、そして、PMF からエントロピー変化を差し引くことにより得られたエネルギー的寄与を点線で表している。メタン分子が接触しているところ (contact pair) にはっきりとした極小点と、メタン分子間に 1 つの水分子が入るぐらいの距離 (solvent-separated pair) に僅かながらに極小点があることがそれぞれ 3.9Å と 7.0Å に確認できる。そして接触状態の深さ、つまり、解離するためのエネルギーは 0.9kcal/mol となった。この結果は古典的なシミュレーションにより得られる結果の傾向と一致する。疎水性分子が接触する付近から非常にエントロピーは増大することが分かる。PMF の接触距離での極小にはエントロピーが大きく寄与していることは明らかであり、温度が上昇すれば、会合がより安定することがこの事から分かる。エネルギー的寄与の変化には振動が見られ全体的には疎水性分子が近づくとつれ高くなる傾向が見られる。エントロピー的寄与にしろ、エネルギー的寄与にしろ伝統的な疎水性会合の描写を支持する結果となっている。さらに、エネルギー的寄与は 5.8Å から 7.0Å については斥力的に、4.0Å から 5.8Å については引力的に働いていることが分かった。

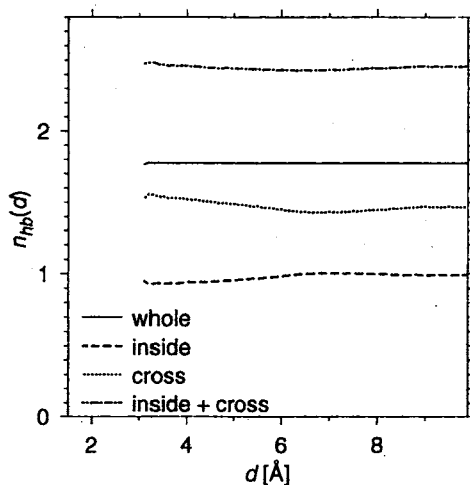
エネルギー的寄与をより詳細に分けて解析したものが右の図である。容易に予想されることであるが、分子内相互作用はメタン分子間距離に対しての変化はしない。直接の分子間相互作用は、つまり真空中での相互作用であるが、Van der Waals 力のかたちとなっている。メタン分子と水との相互作用エネルギーはメタン分子間距離が接近するにつれ上昇する。これは、メタン分子の周りの水分子の数が減少するためである。図に示した水-水間相互作用の変化は左の図の  $\Delta E$  より先の 3 つの相互作用エネルギーを引くことにより得られたものである。誤差の問題があるため細かな解析は無理かと思われるが、水-水間相互作用はメタン分子間距離に対しての依存性はあまりないようである。

2 つのメタン分子の会合に対するエントロピー的寄与とエネルギー的寄与の今回得られた結果は伝統的描写と一致するものであった。さらに、第二極小点 (solvent-separated pair) から第一極小点 (contact pair) への PMF の壁はメタン分子-水分子相互作用エネルギーに因るものと言える。このメタン分子-水分子相互作用エネルギーの上昇はメタン分子の周りの水分子の減少によるもの

である。メタン分子内エネルギー変化  $\Delta E^{ss}$  とメタン分子間直接相互作用エネルギー変化  $\Delta E^{sw}$  は分子のモデルのパラメータに非常に強く影響を受けるので、PMF の極小の深さはそれぞれのモデルに依存するであろう。一方、エントロピーは採用したエントロピーにそれほど影響を受けないと思われる。もちろん、水分子のモデルに対してエントロピーは影響を受ける可能性は高いが、メタン分子間の PMF に対するエントロピー的寄与はむしろメタン分子の周りの shell の秩序に大きく影響を受けていると考えられる。水分子のモデルの違いがその shell の秩序形成にそれほど影響を与えないのならば、水分子のモデルの違いによるエントロピー的寄与が大きく依存してしまうことはないであろう。この問題はいくつかの水分子の異なるモデルを採用して比較する必要があるようだ。エントロピーの上昇はメタン分子周りの第一 shell 内の水和構造の秩序性の減少が原因であることは間違いないだろう。その秩序の変化は水分子間の水素結合によって形成されている水分子のネットワークの変化である。しかしながら、水分子間相互作用エネルギー変化  $\Delta E^{ww}$  はメタン間距離に対して観測されなかった。このことから、メタン分子が会合する過程で水素結合の数を保ちながら水素結合のネットワークを再構築していると推測できる。

二つのメタン分子が接触しようとするとき、水の構造が高い秩序を持っている第一 shell 内の 1 つもしくはいくつかの水分子がその shell から追い出されることになる。これらの水分子は第一 shell 内の水分子との水素結合を切って、その shell 外部のバルク中の水分子と水素結合結ぶのであろう。このメカニズムが水素結合の数を変えずに無秩序を作ることになっているに違いない。

疎水性分子の会合過程で水素結合の再構築が起こっているか確認するために、第一 shell 内の水分子の酸素原子から配位している水素結合の数の解析を行った。最後の図は水素結合の平均数の酸素原子 1 つに対して換算した数のメタン分子間距離依存性を示している。系全体では水素結合の数はメタン分子の会合に対して何ら依存性がなく完全に一定であると言える。この事は水分子間相互作用エネルギーが一定であるということと一致する。第一 shell 内の酸素原子 1 つに対する水素結合の割合数  $n_{hb}$  はメタン分子間距離が小さくなるにつれ約 0.99 から 0.93 に減少する。一方、第一 shell と外部との境界を交差する水素結合についての割合数は約 1.46 から 1.55 に上昇する。この 2 つの変化はお互いに相殺してその和はほとんど一定となる。これは第一 shell に関わっている酸素原子 1 つに対する水素結合の数がほとんど一定であることを意味している。



結局、第一 shell を交差する水素結合の増加がその shell 内部の水素結合の損失を補っていると言える。そして、その結果、第一 shell に関わっている酸素原子 1 つに対する水素結合の割合数は一定となる。しかしながら、それは系全体の水素結合の数が完全に一定であることとは異なり僅かながらメタン分子間距離依存性がある。それ故に、第二 shell やさらに遠くの領域の水素結合のネットワークの再構築の影響は無視することはできないことも指摘しておくべきであろう。

本研究では精度の高い自由エネルギー計算を行い、その結果、水-水間相互作用エネルギーのメタン分子間距離依存性を明らかにすることができた。そして、系内の水素結合の数はメタン分子間距離に依存しないことが推測できた。さらに、それを確認するために、実際に、水素結合の数を数え上げた。その結果、メタン分子の周りに形成している秩序ある構造を持つ shell 内の水素

結合と shell 外との水素結合の変化を明らかにすることができた。そして、水素結合の数が変わらないで、水分子は再配向して、水のネットワークを変えることにより、エントロピーの変化をもたらしていることが分かった。

## 学位論文審査結果の要旨

提出された学位論文を基に、平成 14 年 2 月 5 日に口頭発表会を行い、その後開催された学位論文審査会に於いて、以下の結論を得た。

疎水性相互作用は生体高分子の構造形成や機能に対して重要かつ、支配的な役割さえ担っていると思われる。しかし、そのメカニズムははっきりしたものではない。そこで、水中での疎水性分子が水分子とどのようにやり取りするか正しく理解するために、水中での 2 つのメタン分子の分子動力学シミュレーションを実行した。

本研究では疎水性会合の平均力ポテンシャルへの水-水間相互作用のエネルギー的寄与を、非常に効率の良い方法である最適化されたアンブレラサンプリング法を用いた分子動力学シミュレーションによって、初めて高い精度で計算した。そして、その高い精度で得られた自由エネルギーと水容媒のミクロスコピックな構造の解析により、水分子のネットワークの再構築に関係したエントロピー的とエネルギー的变化について論議することを初めて可能にした。疎水性相互作用のこれまでの研究では水-水間相互作用についてはっきりとした議論がなされなかった。本研究により、疎水性効果の本質である水の構造変化について議論が可能となり、疎水性相互作用のメカニズムを明らかにした。

以上の如く本論文は独創性及び質の高さから判断し、学位論文として合格であると判断する。