

# 拡張型の溶媒和概念に基づくソフト分子集団の自由エネルギー解析

松林 伸幸（京都大学化学研究所）

溶ける／溶けないは日常生活での感覚であり、溶質・溶媒という概念は、多くの人に馴染み深い。溶液中の少数成分である溶質は、主要成分である溶媒に囲まれる。これが溶媒和であり、溶質-溶媒相互作用を通して、溶媒中での溶質の安定性が決定される。

周囲の分子集団との相互作用による安定性という観点から、似たような現象は、いくらでも見出すことができる。ミセルの可溶化では、ミセルに取り込まれる分子は、ミセル内で界面活性剤に囲まれる。界面活性剤および水との相互作用を通して、取り込みのしやすさが決定される。脂質膜・タンパク質への分子・基質結合の場合も同様である。

似たような現象は、共通の概念・理論形式で取扱うことが望ましい。溶液・ミセル・脂質膜・タンパク質のようなソフト分子（集団）に対する物質結合を、溶媒和として統一的に理解することが、本研究の目的である。そのために、溶質・溶媒の概念を拡張する。対象系における混合過程の前後に変わらず存在する成分を溶媒と呼び、混合後のみに系にある成分を溶質と呼ぶ。ミセルへの分子取り込みの場合、取り込まれるものが溶質、界面活性剤と水が溶媒ということになる。この場合の溶媒は混合溶媒であり、ナノレベルで見ると不均一である。ミセル・脂質膜・タンパク質への分子結合を、不均一混合溶媒における溶媒和という枠の中で解析する。

分子結合の理解には、どれだけ結合するか（結合量）、どこに結合するか（結合サイト）、どの程度の時間結合するか（結合寿命）が重要である。結合の強さとサイトは、上に述べた拡張型の溶媒和に伴う自由エネルギー変化（溶媒和自由エネルギー）から、決定できる。自由エネルギーの解析によって、結合寿命についても評価が可能である。そこで、本研究では、拡張型の溶媒和自由エネルギーの計算を主たるターゲットにしている。

理論／計算では、自由エネルギーは、非常にコストの高い量として悪名高い。「分子シミュレーション (MD) が可能である」とされる場合でも、構造がよい精度で計算可能という意味であり、自由エネルギー計算は不可能であることが多い。講演者は、自由エネルギー解析のために、エネルギー表示の溶液分布関数理論を新たに定式化し、それを MD と組み合わせている。自由エネルギー計算が飛躍的に高速化されるだけでなく、上に述べた拡張型の溶媒和現象を統一的な枠組みの中で解析できるようになった。

講演では、考え方を紹介し、次に示す代表的適用例について論じたい。

- a) 超臨界水・熱水の水和効果の解析に基づく C1 反応の制御
- b) 脂質膜やミセルへの分子結合と水の役割の共通性
- c) タンパク質の水和自由エネルギーと構造エネルギーの補償関係
- d) 溶液中の還元過程。電子を「溶質」とし、不均一混合溶媒系での溶媒和とみなす。

a)と b)に関連して、低中密度の超臨界水、水／脂質膜界面、気液界面における水の役割の共通性について述べる。これらの系・条件では、水の及ぼす排除体積効果（疎水効果）が激減するために、いわゆる疎水性溶質と水の間引力的相互作用が働くようになる。c)に関連して、水和効果を導入したタンパク質構造スクリーニングの高度化を論ずるとともに、古典力場系でのタンパク質構造ゆらぎと QM/MM 系での電子状態ゆらぎの parallelism によって c)と d)が関連していることを示す。さらに、拡張型溶媒和概念とエネルギー表示溶液理論を用いた産学連携を複数行っている。その 1 つとして、高分子吸水性の解析を紹介する。この場合、高分子が溶媒、水が溶質となる。全原子モデルを用いた自由エネルギー解析が、化学精度を保ちつつ、現実的な計算速度で可能になっている。