

ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	1. 理論化学
中項目	1-3. 化学反応
小項目	1-3-8. 溶液界面における化学反応

概要（200字以内）

地球上における化学反応のほとんどは溶液内反応であり、その多くは触媒や酵素などの界面でおきる。このことは、溶液界面における化学反応を解くことなく理論化学が実験からの要請に真に応えることはできないことを意味する。溶液界面における化学反応には一般に三つの要素がある。界面における基質（反応物質）の熱力学的安定性、電子状態の変化、および界面の揺らぎである。将来の理論化学はこれらを統合的に取り扱う必要がある。

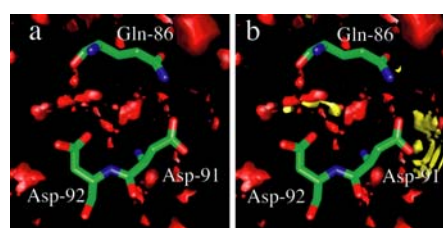


図 人リゾチームのアミノ酸置換体に結合した水（赤）やNaイオン（黄）の分布。（左図、KCl溶液：右図：NaCl溶液）

現状と最前

酵素反応を例にとり、研究の現状を述べる。酵素反応は化学反応であるから基質（反応物質）の電子状態変化が重要な要素過程であることは論をまたない。しかしながら、酵素反応には他に二つの重要な要素が関わっている。そのひとつはいわゆる「分子認識」過程である。酵素（E）が化学反応の触媒として機能するためにはその活性部位（反応ポケット）内に基質分子（S）を取り込まなければならない（ES錯体の生成）。ES錯体の安定性は蛋白質内外における基質分子の自由エネルギー差で決まる。一方、ES錯体の生成（会合）や解離の速度は蛋白質の構造揺らぎと密接な相関をもっている。反応ポケットの入り口（出口）の開閉が構造揺らぎによってコントロールされているからである。理論研究において重要なポイントはこれらの過程が溶媒中で起きていることである。当然、溶媒はES錯体の熱力学的安定性とその会合（解離）速度に甚大な影響を及ぼす。さらに、酵素全体が溶媒中に存在することから、ES錯体の電子状態自身も溶媒の影響を受けていると考えなければならない。

以上のように、「溶媒」は酵素反応において本質的な位置を占めているが、過去における理論的取り扱いの多くはそれを無視しているのが現状である。一方、溶媒を積極的に考慮する試みも1990年代に開始された。これまでポピュラーに行われているのは次の二つの方法がある。ひとつは分子シミュレーションに基づく方法、他は連続誘電体モデルを使う方法である。（実際、米国化学会の年会ではこの二つの方法に関するシンポジウムが必ず複数開催されている。）分子シミュレーションに基づく方法は直接的であり、誰でも簡単に応用できるという

利点をもつが、熱力学極限（密度を一定にして系の体積と分子数が無限大になる極限）が絡む問題や遅いダイナミクスの問題には不向きである。酵素反応で問題となる「分子認識」にはこれらの二つの物理要素が絡んでおり、将来の計算機能力の増大を考慮したとしても全原子的シミュレーションにとっては極めて困難な課題である。他方、「連続体モデル」に基づく方法は取り扱いが簡便であり、計算時間も少ないという利点をもつが、連続体を記述する方程式（Poisson-Boltzmann 方程式など）の境界条件として経験的なパラメタを導入する必要があるため「予測的」な理論とは成り得ない。特に、反応ポケット内の溶媒などを記述することは本質的に不可能である。したがって、この方法も「分子認識」を取り扱うことは難しい。[Orland Tapia and Juan Bertran (Eds.) "Solvent Effects and Chemical Reactivity," Kluwer Academic Press, 1996]

以上、述べたことから溶液界面の化学反応理論が目指すべき方向が自ずと見えて来る。それは蛋白質内部のような原子レベルでの不均一な場と熱力学極限および遅いダイナミクスを整合的に取り扱う理論である。このような目的に最も適した学問が「統計力学」である。統計力学は分子シミュレーションで取り扱うような個々の分子の性質からその集合体としての物性（熱力学量や輸送係数）を求める理論的方法であり、まさに、「原子レベルでの不均一な場と熱力学極限」を整合的に取り扱う理論である。液体の統計力学は長い歴史をもっているが、その大部分はいわゆる単純液体（単原子分子から構成される液体）に関するもので、水などの化学的に興味がある多原子分子の液体（分子性液体）に展開されたのは比較的最近のことである。中でも、1972年にChandlerとAndersenによって提案されたRISM理論は、その後、HirataおよびRoskyによる改良を経て、現在では、蛋白質の水和を始めほとんどすべての溶液内化学過程に適用され、成功を納めている。[Hirata (Ed.) "Molecular Theory Solvation," Kluwer Academic Press, 2003]

この理論に、最近、二つの大きな進展があった。そのひとつは3D-RISM理論（RISM理論を一般化したもの。水の3次元分布を与える）により蛋白質の部分モル容積の実験値がほぼ定量的なレベルで再現されたことである。部分モル容積は蛋白質の圧力変性を規定する熱力学量であるが、上に述べた結果はRISM理論が熱力学極限を正しく取り扱うことができる理論であることを意味する。RISM/3D-RISM理論のもうひとつの飛躍は、蛋白質内部の空孔に結合した水やイオンの3次元分布が得られたことである。この結果は「分子認識」の問題が統計力学によって本質的に解決されたことを意味する。例えば、水溶液の化学成分のひとつとして基質分子が含まれているとしよう。もし、その基質分子が酵素の反応ポケットに対する親和力をもっているとすれば、3D-RISM理論によってこの基質分子の分布が反応ポケット内に「検出」されるはずである。これは「分子認識」以外の何者でもない。[Imai et. al., JACS, 127, 15334 (2005),]

以上、「分子認識」に関する理論の現状を述べたが、酵素反応を解くためには、さらに二つの問題を解決する必要がある。ひとつは酵素（蛋白質）の構造揺らぎである。蛋白質の構造揺らぎは分子認識過程と化学反応過程（電子状態変化）の両方に影響を及ぼす。この問題を解決するためにはRISM/3D-RISM理論を分子シミュレーションと組み合わせた方法が威力を発揮す

るだろう。例えば、通常のニュートン力学的シミュレーションを行う代わりに、RISM/3D-RISM理論で求めた自由エネルギー曲面上でのランジェヴァンダイナミクスを行うのである。もし、基質を結合していない酵素を初期条件としてこのようなダイナミクスを実行すれば基質結合過程の反応機構が解明できるだろう。

化学反応過程の解析は、従来、行われてきた方法と大きくは変わらない。すなわち、反応経路や反応座標の決定、遷移状態の特定、などである。これらで主役を演じるのは量子化学であることは論をまたない。酵素反応に特有の問題は、蛋白質の電子状態、溶媒効果、および、蛋白質の構造揺らぎを考慮しなければならないことである。これらの問題に対しても、RISM/3D-RISM理論が威力を発揮するだろう。特に、RISM理論と電子状態理論を組み合わせたRISM-SCF理論は溶液中のES錯体の電子状態を求める上で、不可欠の武器となるだろう。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
酵素反応機構の各要素（分子認識、構造揺らぎ、化学反応）の解析
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
酵素反応機構の完全理論解析

キーワード

酵素反応、分子認識、構造揺らぎ、溶媒効果、電子状態、RISM理論、3D-RISM理論

(執筆者： 平田 文男)