

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25400428

研究課題名(和文) 生命現象に対する水分子の動的効果

研究課題名(英文) Nonequilibrium effects of water molecules on biological phenomena

研究代表者

吉森 明 (Yoshimori, Akira)

新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号：90260588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：1. 溶媒粒子の平衡分布を仮定して、溶質のダイナミクスを計算する理論をフォッカー-プランク方程式と平均力ポテンシャルを組み合わせて定式化し、籠状の生体組織の中に球状の生体分子が挿入される系に応用した。生体分子の挿入経路や平均力ポテンシャルの極小にトラップされる時間等を明らかにした。
2. 溶媒粒子の非平衡の効果を計算する理論を、1と同じ系に応用し、その系で溶媒粒子の非平衡分布を明らかにした。
3. 軸対称の動的密度汎関数理論の数値的な解法を開発し、マイクロレオロジーに応用した。また、溶媒溶質の相互作用を考慮して、希薄溶液の粘度を計算する理論を定式化した。

研究成果の概要(英文)：1. Assuming the equilibrium distribution of solvent particles, we have developed a theoretical method for calculating dynamics of a solute particle, combining the Fokker-Planck equation with the potential of mean force. The method is applied to the entropic insertion system of a large spherical solute into a cylindrical vessel comprising biopolymers. It is found that the solute is inserted along the central axis of the vessel cavity and trapped at a position where the entropic potential takes a local minimum value. We calculate the trapping time.
2. We have applied a theoretical method for studying the solvent particle dynamics around the moving solute to the same system as that studied in 1.
3. We have developed a numerical method for calculating an axial-symmetric time dependent density functional theory. The method has been applied to microrheology. In addition, we have formulated a theory of viscosity in a dilute solution considering the solute-solvent interaction.

研究分野：化学物理

キーワード：化学物理 溶媒粒子の非平衡分布 動径分布関数 動的密度汎関数理論 アインシュタインの粘度式
希薄溶液の粘度 溶媒粒子のエントロピー

1. 研究開始当初の背景

生体分子が機能を果たすとき、水などの溶媒粒子がまわりを取り囲んでいることが多い。これらの溶媒粒子は生体分子の機能に影響することが、近年明らかになってきた。その例の一つとして、蛋白質などの受容体とリガンドの結合が挙げられる。これらの結合は、溶媒粒子があると、その排除体積を減らそうとする効果のため、より安定になる。実際、この安定性に対する溶媒粒子の影響は、受容体かリガンドを認識し結合する問題のいくつかで、熱測定などの実験や液体論による理論的研究の両方で明らかにされている。特に、生体分子まわりの溶媒粒子の密度分布を考慮した理論により、このような影響を高精度に計算できるようになってきた。

これらの研究では溶媒粒子の分布は平衡状態を仮定しているが、溶媒粒子の分布が非平衡状態になることも考えられる。平衡状態の仮定が成り立つには、溶媒粒子の緩和時間が生体分子の運動する速度に比べ充分短くなければならない。しかし、例えば、リガンドが受容体に結合する場合には、溶媒粒子は図1のように閉じ込められ動きが制限されるため、その緩和時間は長い。もし溶媒粒子の緩和時間より速くリガンドが受容体に結合すると、結合が終わっても溶媒粒子は平衡状態に達しない。このような場合の溶媒粒子の影響を明らかにするためには、溶媒粒子の非平衡密度分布を計算する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 水分子が平衡状態にある時の分布が蛋白質のダイナミクスに及ぼす影響

水分子のエントロピー効果を平均力ポテンシャルで取り入れ、蛋白質が、シャペロニン内部に入る経路、留まる場所と時間、出て行く経路を明らかにする。

(2) 水分子の非平衡分布の効果

水分子が移動する効果が蛋白質の流出入に及ぼす影響を明らかにする。

(3) 動的密度汎関数理論の軸対称系の数値的手法の開発

非平衡分布を計算する上で、一方向の流れがある場合等、軸対称系を扱う事は多い。軸対称系は円柱座標系で記述できるが、動的密度汎関数理論の基礎方程式に含まれる畳み込み積分の計算が困難になる。ハンケル変換を使ってこの困難を解決する。

(4) 希薄溶液の粘度の理論の定式化

溶質が巨視的な場合の粘度を計算する式として、アインシュタインの粘度式があるが、溶質溶媒の相互作用を考慮出来るような拡張を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 水分子が平衡状態にある時の分布の効果は、**水分子のエントロピー効果を平均力ポテンシャルで取り入れ、フォッカー・プランク方程式を数値的に解く**ことで明らかにする。蛋白質の運動を確率過程と考え、確率分布の時間変化を計算する。水分子のエントロピー効果による平均力ポテンシャルの計算はすでにあり [1] それをフォッカー・プランク方程式に取り込む。蛋白質がシャペロニンに入る場合と出る場合を初期条件と境界条件を変えることで実現する。シャペロニンの出入り口の確率密度の流れから蛋白質の流出入の経路を、内部の確率密度の時間変化からどこに留まりやすいかを明らかにする。

(2) **水分子の非平衡分布の効果を動的密度汎関数理論 [2] により数値的に明らかにする**。水分子をモデル化した小さい粒子系に、シャペロニンをモデル化したシリンダー状の容器を沈め、蛋白質をモデル化した大きな粒子が、容器に入るのを動的密度汎関数理論で計算する。

4. 研究成果

(1) 水分子が平衡状態にある時の分布が蛋白質のダイナミクスに及ぼす影響

無限個の剛体球溶媒粒子の中にシリンダー状の剛体容器を沈め、球状の溶質粒子が容器の中にどのように入って行くかを明らかにした。

① 溶質粒子の確率分布の時間変化を明らかにした。(図1) 図は、左上が時間 $t = 3.0 \times 10^2$ 、右上 $t = 1.0 \times 10^3$ 、左下 $t = 1.0 \times 10^4$ 、右下 $t = 1.0 \times 10^5$ の確率分布を示している。ただし、時間は溶媒粒子の直径と溶質粒子の拡散係数で無次元化してある。 z 軸は容器の底に垂直に取り、 r 軸はそこに沿って取ってある。原点は溶質粒子が最も底に近づいた点が $z = 0$ で、容器の中央が $r = 0$ にしてある。確率分布は、赤い方が値が小さく、青い方が大きい。白い領域は、溶質粒子が入れない。点線は、容器の入り口を表している。 d_s は溶媒粒子の直径を表す。

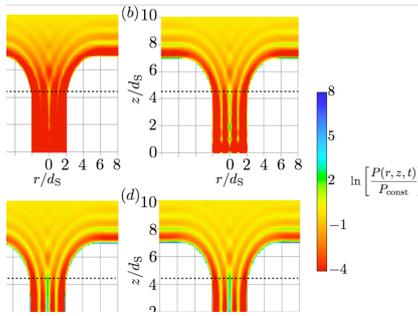


図 1

② 平均力ポテンシャルの 6 個の極小における溶質粒子の確率分布の時間変化を明らかにした (図 2)。図は、赤、青、緑、黒、ピンク、水色の曲線が、それぞれ、A ($r = 0, z = 0$), B ($r = 0, z = d_s$), C ($r = d_s, z = 0$), D ($r = d_s, z = d_s$), E ($r = 2d_s, z = 0$), and F ($r = 2d_s, z = d_s$)。D は溶質の拡散係数が d_s は溶媒粒子の直径。

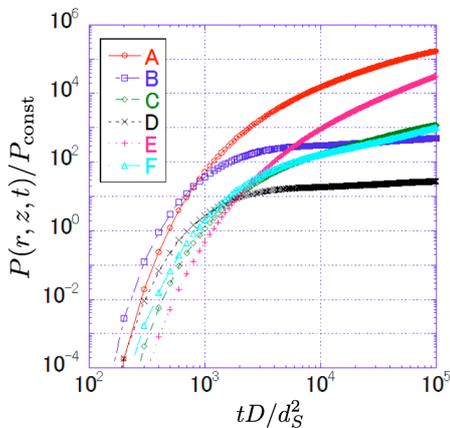


図 2

最初は、平均力ポテンシャルの最も低い極小ではなく、容器の中央に位置する B 点が確率密度が最も高い。無次元化された時間で 8.3×10^2 で、容器の底に位置する A 点が最も確率密度が大きくなる。この中央にトラップされる時間は容器や溶質の大きさに大きく依存する。

(2) 水分子の非平衡分布の効果

次に、(1) で仮定していた溶媒粒子が平衡であると言うのを止め、溶質粒子を一定速度で動かした時に、溶媒粒子の分布がどうなるかを明らかにした。溶質、溶媒、容器は、(1) と同じである。

① 溶質を一定速度でカゴの挿入した場合の溶媒粒子の非平衡密度分布を明らかにした (図 3)。図は、溶質の速さが溶媒の拡散係数と直径で無次元化して $1/2$

のときの溶媒粒子の分布を示している。(a)(b)(c) はそれぞれ、溶質粒子が容器の底から $6.2d_s$ 、 $3.7d_s$ 、 $1.2d_s$ のときを表す。 d_s は溶媒粒子の直径。溶媒粒子の密度は、白に近づく程、低く、黒に近づく程、高い。ただし、 d_s で無次元化した密度で 2 を越える値は同じ色にしてある。赤は、溶質粒子と容器を表す。

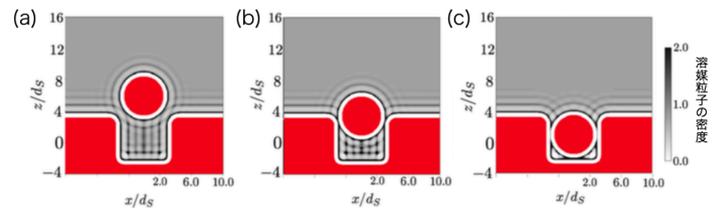


図 3

② 容器の中の粒子数 N_v を溶質粒子の位置 z_{LS} の関数として表した (図 4)。図 4 は、溶質の速さを溶媒の拡散係数 D_s と直径 d_s で無次元化して、上から、 $1/2$ 、 $1/4$ 、 $1/8$ 、 $1/32$ 、 $1/48$ 、 $1/64$ を表す。一番したの曲線は平衡状態を表す。 z_{LS} は、最も底に溶質粒子が近づく点を 0 にしてある。

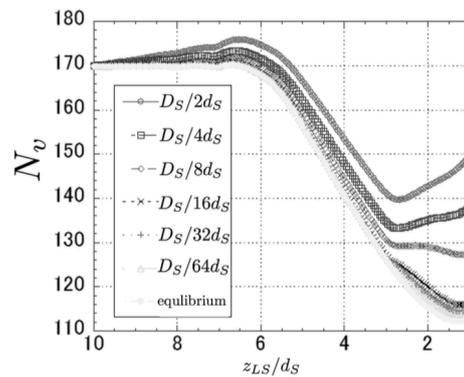


図 4

溶質粒子が早く容器に入る場合は、容器の中の溶媒粒子の数は、最初少し増加し、その後、溶質粒子の排除体積のために減少し、溶質粒子が底に近づく手前で増加する。この増加は平衡状態では見られない、非平衡分布特有の性質である。溶質粒子が速く容器に入るために、あらかじめ容器に入っていた溶媒粒子が逃げられないために増加する事が明らかになった。

〈引用文献〉

- [1] K. Amano and M. Kinoshita, *Chemical Physics Letters*, 488, 1-6 (2010).
- [2] Time dependent density functional methods and their application to chemical physics, Akira Yoshimori, *Journal of Theoretical and Computational Chemistry* Vol. 3, No. 1 (2004) 117-144

5. 主な発表論文等

【雑誌論文】(9 件) すべて査読有り

- [1] Dynamics of the entropic insertion of a large sphere into a cylindrical vessel, Ryohei Hara, Ken-ichi Amano, Masahiro Kinoshita, and Akira Yoshimori *The Journal of Chemical Physics* 144, 105103 (2016); doi: 10.1063/1.4943394.
- [2] A theoretical method of calculating a solvent non-equilibrium effect on a solute movement, Ryohei Hara and Akira Yoshimori *Journal of the Physical Society of Japan*, 84 (2015), 123601, DOI: <http://dx.doi.org/10.7566/JPSJ.84.123601>.
- [3] A Unified Expression of Harada-Sasa Equality in Underdamped and Overdamped Langevin Systems of the Field Variable Description, Kazuo Yamada and Akira Yoshimori *Journal of the Physical Society of Japan*, **Vol. 84**, 044008 (2015).
- [4] A Theory of Solvation Effects on Viscosity, Tomofumi Yamakita and Akira Yoshimori *Journal of the Physical Society of Japan*, **Vol. 84**, 043602 (2015).
- [5] Solid phase stability of a double-minimum interaction potential system, Ayumi Suematsu, Akira Yoshimori, Masafumi Saiki, Jun Matsui and Takashi Odagaki *The Journal of Chemical Physics*, **Vol. 140**, 244501 (2014).
- [6] A Unified Proof of the Harada-Sasa equality for Underdamped and Overdamped Systems, Kazuo Yamada and Akira Yoshimori *Journal of the Physical Society of Japan*, **Vol. 83**, 053001 (2014).
- [7] Perturbation Theory of Large-Particle Diffusion in a Binary Solvent Mixture,

Yuka Nakamura, Akira Yoshimori, and Ryo Akiyama
Journal of the Physical Society of Japan, **Vol. 83**, 064601 (2014).

- [8] A theoretical framework for calculations of the structural relaxation time on the basis of the free energy landscape theory, Toru Ekimoto, and Akira Yoshimori, Takashi Odagaki, and Takashi Yoshidome *Chemical Physics letter*, **Vol. 577**, 58 (2013).
- [9] A Time Dependent Density Functional Theory of Polarization Relaxation under External fields, Y. Uematsu, and Akira Yoshimori *Journal of the Physical Society of Japan*, **Vol. 82** 013001 (4 pages) (2013).

【学会発表】(3 件)

- [1] 井上雅郎、吉森明、
マイクロレオロジーにおける粒子間相互作用と溶媒の効果
日本物理学会、第 71 回年次大会 (2016 年 3 月 22 日 (火)、東北学院大学)
- [2] 原諒平、吉森明、
溶質が狭い空間に入るときの溶媒の動的効果～空間の大きさ依存性～、
2015 年度日本物理学会秋季大会 (2015 年 9 月 16 日 (土) - 19 日 (火)、関西大学)
- [3] 原諒平、吉森明、
不均一環境下で溶質が溶媒から受ける抵抗、
第 70 回日本物理学会年次大会 (2015 年) 2015 年 3 月 21 日 (土) - 24 日 (火)、早稲田大学

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
吉森 明 (Akira Yoshimori)
新潟大学・自然科学系・教授
研究者番号：90260588
- (2) 研究分担者
秋山 良 (Ryo Akiyama)
九州大学・理学研究院・准教授
研究者番号：60363347
- (3) 研究協力者
原 諒平 (Ryohei Hara)
井上 雅郎 (Masao Inoue)
山北 知史 (Tomofumi Yamakita)