

モンテカルロ法による両親媒性分子の 水和構造に関する研究

秦 季之、小野 行雄

Study on the Hydration Structure of Amphipathic Molecules by Monte Carlo Method

Toshiyuki Hata and Yukio Ono

ABSTRACT

Monte Carlo simulations were systematically presented to demonstrate the influence of the hydrophobic group's steric bulk on hydration structure in an infinitely dilute aqueous solutions of six alcohols and six ethers having straight chain and branched hydrophobic groups.

From the results of a spatial distribution function (SDF), in spite of the different size and shape of the hydrophobic groups, the distribution of hydration water molecules could be divided into hydrogen acceptor (HA), hydrogen donor (HD) and hydrophobic hydration (HH) regions. In the case of two stable conformers (gGg' and tGg') and three conformations throughout the conformational change process in ethylene glycol (EG) solutions, a newly MIX region was appeared in the high distribution of hydration water molecules in addition to the aforescribed three regions. The distribution in the HA region was governed by the methyl or methylene group on β position in solute molecule and was kept constant in longer and bulkier groups than ethyl group.

The spatial orientations of the hydrogen-bonded water molecules in all solutions were found to be of linear type with a triple layer structure in the HA region and a double layer structure in the HD region.

From the difference SDF (DSDF) for two conformations of EG solutions, it was apparent that the distribution of hydration water molecules in the MIX region is governed by the competition of internal hydrogen bonds.

Further, the SDF in the gGg' of EG solution was successfully constructed by the linear combination of SDF in methanol solution. This result indicated that the reconstructed method of SDF in small molecule was very useful for evaluation of solvation effect for an enoumarous amphiphathic molecule.

序論

医薬品の開発は膨大な時間と経費を必要とし、医薬品開発に対するコストは年々増加の傾向にある。このような現状で医薬品の開発を行うためには、できるだけ合理的な考えに基づいた分子設計による開発が必要となる。最近、効率的な薬物設計を行うために、定量的構造活性相関 (QSAR : quantitative structure activity relationship)¹⁾ や分子モデリング法²⁾ などのコンピュータ支援ドラッグデザインが製薬メーカーで非常に盛んに行われるようになってきた。

ところで、生体の約60%は水であることが知られており、生体内のタンパク質の安定な立体構造が生体内の水によって保持されていることは周知の事実である。したがって、生体内で生理活性を発現する薬物分子の活性配座はこの水分子との相互作用、すなわち溶媒効果を考慮しなければならない。³⁻¹³⁾

この溶媒効果を考慮した方法として、自己無撞着反応場SCRF (self consistent reaction field) 分子軌道法が水溶液の状態の計算に現在よく利用されている。SCRF法は溶質の近接領域に溶媒が入り込めない領域があり、その領域の外側は誘電率 ϵ を持つ溶媒が均質な状態で存在していると仮定する連続体モデルである。¹⁴⁾ しかし、溶液状態の構造の特徴である近接構造¹⁵⁻¹⁹⁾ を完全に無視している為、溶媒効果の評価法としては適当でなく、このことが分子レベルの構造情報を反映した溶媒効果の評価法の再検討を必要とする理由である。

一方、分子動力学 (molecular dynamics) 法と確率論に基づいたモンテカルロ (Monte Carlo : MC) 法などの分子シミュレーション²⁰⁻³³⁾ は溶質周辺に溶媒を配置してその系の運動方程式の解と分子配置の確率分布から液体や溶液などの分子集合体を調べる方法である。そこで、著者は溶媒効果の再評価を行うには、溶媒をあらわに取り入れた溶液構造の詳細な情報を与える分子シミュレーションがSCRFより優れていると考えた。

分子シミュレーションから得られる動径分布関数(RDF: radial distribution function)は溶質周辺の水分子の配位数や結合エネルギーを与えることができ、統計力学における分配関数に匹敵するほど重要な関数である³⁴⁾。しかし、RDFは距離に関する情報(1次元)だけで、3次元構造の角度の情報が含まれていない。そこで、SvishchevとKusalikはRDF(距離の情報)に角度の情報を加えた3次元の情報を持つ空間分布関数(SDF: spatial distribution function)を提出し、SDFが液体や溶液の3次元構造の解析に非常に有用であることを示した。³⁵⁻³⁹⁾ 生体関連物質のような巨大な分子の水和構造の計算は非常に多くの計算時間を要するため、Kollmanらは分子シミュレーションと連続体モデルのSCRF法を組み合わせ、巨大分子の水和構造を計算する方法を試みている。⁴⁰⁾ しかし、SCRFは溶質近傍の構造を無視した方法であるので、巨大分子の溶液構造を正確に表現しているとは言い難い。

したがって、目的の機能を発現する分子を合理的にコンピュータを利用して開発するための薬物設計にとっては、溶媒効果の再評価法を確立することが必要不可欠なものと考えた。

本総説では、両親媒性分子の溶媒効果の再評価法を確立するための基礎的研究が目的である。まず、両親媒性分子のモデル化合物にアルコールとエーテル分子を選び、疎水性基が水と構造に及ぼす影響、特に直鎖型と分岐型疎水性基の影響を系統的に検討した。次に、生体関連物質は分子内水素結合を形成しているが、そのモデル化合物にエチレングリコール分子を選び、水溶液中で安定な二つの配座 gGg' と tGg' の水と構造とその二つの安定配座間の配座変換過程における水と構造の変化を詳細に解析した。さらに、エチレングリコール分子がメタノール二分子から構成されていると仮定し、エチレングリコール水溶液のSDFがメタノール水溶液のSDFから構築可能であることを明らかにした。

1. 水溶液のモンテカルロ計算

1-1. モンテカルロ法の概略

液体や溶液は多数の分子から構成されているが、統計力学⁴¹⁾ はこれらの巨視的な物性を表す熱力学量を分子レベルから理解するのに非常に有力な手段である。例えば、平衡状態に達した微視的な状態で、微小時間毎にその状態の物理量 $F(t)$ を測定すると、その時間平均した巨視的な物理量 \overline{F} は(1)式で求めることができる。

$$\overline{F} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t - t_0} \int_{t_0}^t F(t) dt \quad (1)$$

ここで、時間変化による微視的な状態を再現する統計集団(statistical ensemble)を考える。この統計集団が分子数、体積及び温度一定のカノニカルアンサンブルに比例すると仮定して、統計平均 $\langle F \rangle$ を(2)式で求める方法がモンテカルロ法である。また、カノニカルアンサンブルをコンピュータ上に再現する為に、メトロポリスサンプリング法を用いる。⁴²⁾

$$\langle F \rangle = \sum_{i=1}^M \frac{F(p,q)}{M} \quad (2)$$

1-2. 分布関数

動径分布関数RDF, $g_{xy}(r)$, は液体や溶液の構造を記述するのに非常によく用いられている。この $g_{xy}(r)$ は分子を構成しているある原子 X を原点に置き、 X 原子からの距離 r と $r + \Delta r$ に挟まれた球殻中に、他の分子を構成している原子 Y がバルク状態に比べて何倍存在しているかを示す量で、(3)式で求められる。

$$g_{xy}(r) = \frac{V}{N} \times \frac{\langle n(r) \rangle}{\Delta V} = \frac{V}{N} \times \frac{\langle n(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r} \quad (3)$$

ここで、 N は全分子数、 V は全体積である。したがって、2分子間に相関がない均質な状態が1となるように、 N/V で割ってある。この状態がバルク状態である。

X線散乱や中性子線回折などの実験で求められるRDFは原子間距離と分布の情報であるので、このRDFから3次元の水和構造を推定することはできない。

一方、空間分布関数SDFはRDF $g_{xy}(r)$ に角度 Ω を加えて $g_{xy}(r, \Omega) = g_{xy}(x, y, z)$ とするもので、液体や溶液の構造を3次元的に表すことができ、(4)式で求めることができる。

$$g_{xy}(x, y, z) = \frac{V}{N} \times \frac{\langle n(x, y, z) \rangle}{\Delta V} = \frac{V}{N} \times \frac{\langle n(x, y, z) \rangle}{\Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z} \quad (4)$$

さらに、二つの状態AとBのSDFの差をとった差分空間分布関数DSDFは水和構造の変化を3次元で解析できる。A状態 $g_{oo}(x, y, z)_A$ とB状態 $g_{oo}(x, y, z)_B$ 間のDSDFは(5)式で求めた。疎水性基の大きさや形状の違いが親水性水和に及ぼす影響と配座変換過程における水和構造の変化がこのDSDFから解析された。

$$\Delta g_{oo}(x, y, z) = g_{oo}(x, y, z)_A - g_{oo}(x, y, z)_B \quad (5)$$

1-3. 結合エネルギー

注目している分子を溶質分子とすれば、無限希釈水溶液における結合エネルギー (BE)⁴³⁾は溶質-溶媒間の相互作用エネルギーの総和で表される。そこで、ある位置 (x, y, z) に存在する溶媒と溶質間の平均ポテンシャルエネルギー $\langle E(x, y, z) \rangle$ とSDFを用いれば、結合エネルギー $\langle BE \rangle$ は(6)式で与えられる。

$$\langle BE \rangle = \frac{N}{V} \times \Delta V \times \iiint \langle E(x, y, z) \rangle g_{oo}(x, y, z) dx dy dz \quad (6)$$

一方、無限希釈水溶液における水和エンタルピー ΔH_h は(7)式で求められるので、

$$\Delta H_h = E_{\text{solute-solvent}} + \Delta E_{\text{solvent-solvent}} - RT \quad (7)$$

状態AとBの水和エンタルピーの差 $\Delta \Delta H_h^{AB}$ は(8)式で求めることができる。

$$\Delta \Delta H_h^{AB} = E_{\text{solute-solvent}}^A - E_{\text{solute-solvent}}^B = \Delta E_{\text{solute-solvent}}^{AB} \quad (8)$$

溶質-溶媒間の相互作用エネルギーは前述の $\langle BE \rangle$ である。したがって、二つの状態に対する $\langle BE \rangle$ の差は近似的に溶媒和エネルギーの差を与えるので、水和エンタルピーの差を(8)式を用いて求めた。

1-4. ポテンシャル関数の検討

水分子用のポテンシャル関数にはSPCポテンシャル関数⁴⁴⁾を、アルコールとエーテル分子用のポテンシャル関数にはそれらの分子用に開発されたTIPSポテンシャル関数⁴⁵⁾を用いた。しかし、これらのポテンシャル関数の組み合わせを用いて、アルコールやエーテル水溶液のシミュレーションを行った報告は未だない。そこで、これらの組み合わせを用いたMCシミュレーションでメチルアルコール水溶液の実測動径分布関数を再現できるか否かを検討することによって、採用したポテンシャル関数の評価を行うことにした。

MCシミュレーションの計算条件は、分子数 N は216個（溶質のメチルアルコール（MA）分子1個と溶媒の水分子215個）、立方体のセルの体積 V は6461.659 Å³（液体水の密度が1.0 g cm⁻³を示す1モル当たりの体積18.015 cm³に相当する）及び温度 T は298Kとした。メトロポリスのサンプリング法に基づいて、NVTカノニカルアンサンブルでMAの無限希釈水溶液のMCシミュレーションを行った。

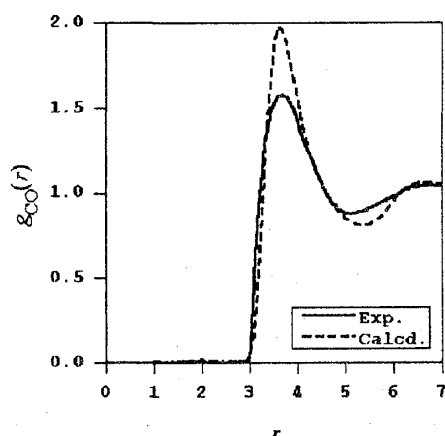


Fig. 1-1. Carbon (Methyl Alcohol)-Oxygen (Water) RDF for Methyl Alcohol Solution at 298 K Obtained from Neutron Diffraction Data and MC Simulation Data Using SPC and TIPS Potential Functions

The experimental result of RDF is obtained from 1:9 molar ratio methyl alcohol-water mixture.

Fig. 1-1 は前述のポテンシャル関数と計算条件で行なったMA水溶液のMCシミュレーションとMA：水のモル比が1:9のMA水溶液の中性子線回折⁴⁶⁾で求められた動径分布関数を示す。この図から明らかなように、SPCとTIPSポテンシャル関数を用いたMCシミュレーションの結果は実測値を非常に良く再現し、その結果が十分信頼できることを示している。そこで、MCシミュレーションは全てこれらのポテンシャル関数を用いて行うことにした。

1-5. 両親媒性分子の幾何学的構造

1-5-1. アルコール分子

本研究では、直鎖型アルコール分子としてメチルアルコール(methyl alcohol: MA)、エチルアルコール(ethyl alcohol: EA)、プロピルアルコール(propyl alcohol: PA)及びブチルアルコール(butyl alcohol: BA)を、分岐型アルコール分子としてイソプロピルアルコール(isopropyl alcohol: IPA)と*tert*-ブチルアルコール(*tert*-butyl alcohol: TBA)の計6種類のアルコールをモデル化合物として選んだ。結合長と結合角はTIPSポテンシャル関数⁴⁵⁾に定義されている値を用いた。

1-5-2. エーテル分子

前述のアルコール分子に対応するエーテル分子として、ジメチルエーテル(dimethyl ether: DME)、エチルメチルエーテル(ethyl methyl ether: EME)、メチルプロピルエーテル(methyl propyl ether: MPE)、イソプロピルメチルエーテル(isopropyl methyl ether: IPE)、ブチルメチルエーテル(butyl methyl ether: BME)及び*tert*-ブチルメチルエーテル(*tert*-butyl methyl ether: TBE)の計6種類のエーテルをモデル化合物として選んだ。これらのエーテル分子の幾何学構造はアルコール分子の場合と同様にTIPSポテンシャル関数⁴⁵⁾に定義されている値を用いた。

1-5-3. エチレングリコール

エチレングリコール(ethylene glycol: EG)は各種の電子線回折⁴⁷⁾、IR^{48,49)}及びマイクロ波スペクトル^{50,51)}などの実験や*ab initio* MO計算⁵²⁻⁵⁷⁾などの理論計算の結果から、主としてChart 1-1に示すような二つの配座⁵⁸⁾ *gGg'* と *tGg'* が水溶液中で安定に存在すると報告されている。そこで、これら二つの安定配座を用いることにした。

これらの配座の結合長と結合角はTIPSポテンシャル関数で定義された値を用いた。また、*gGg'* 配座の二面角はReilingら⁵⁶⁾の*ab initio* MO法の結果を参考に $\angle \text{H2-O2-C2-C1} = 70.0^\circ$ 、 $\angle \text{O1-C1-C2-O2} = 60.0^\circ$ 及び $\angle \text{H1-O1-C1-C2} = -50.0^\circ$ を、*tGg'* 配座の二面角は $\angle \text{H2-O2-C2-C1} = -170.0^\circ$ 、 $\angle \text{O1-C1-C2-O2} = 60.0^\circ$ 及び $\angle \text{H1-O1-C1-C2} = -50.0^\circ$ を用いることにした。さらに、配座 *gGg'* から *tGg'* への配座変換過程におけ

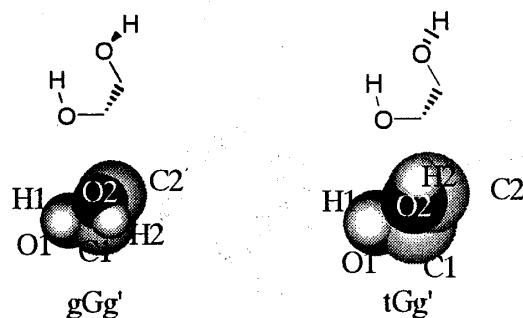


Chart 1-1. Geometries of Two Stable Conformers for Ethylene Glycol

る配座としては、二面角 $\angle \text{H2-O2-C2-C1}$ が 70.0° 、 100.0° と 130.0° の三つの配座を用いた。

2. アルコール水溶液とエーテル水溶液

2-1. 水和構造

アルコール水溶液における第一水和殻は溶質-溶媒間の分子間相互作用から、3種類のタイプの水和領域が考えられる。第一は、水酸基の酸素原子の非共有電子対と水の水素原子が形成する水素結合のhydrogen acceptor (HA)領域である。第二は、水酸基の水素原子と水の酸素原子の非共有電子対が形成する水素結合のhydrogen donor (HD)領域である。第三は、疎水性基と水分子が主にファンデルワールス力で相互作用するhydrophobic hydration (HH) 領域である。一方、エーテル水溶液の第一水和殻はHA領域とHH領域の二つが存在すると予想される。

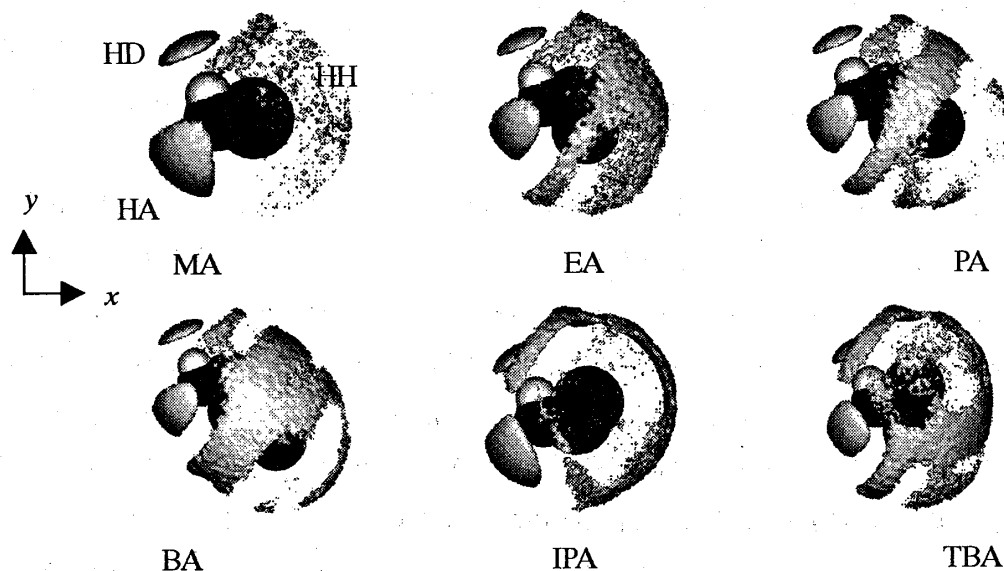


Fig. 2-1. Isosurfaces of Oxygen (Solute) - Oxygen (Water) SDF $g_{\text{OO}}(x, y, z) = 2.1$ Viewed Down the z -Axis for Alcohol Solutions at Having Straight Chain and Branched Hydrophobic Groups 298 K

The symbols HA, HD, and HH represent hydrogen acceptor, hydrogen donor and hydrophobic hydration regions, respectively.

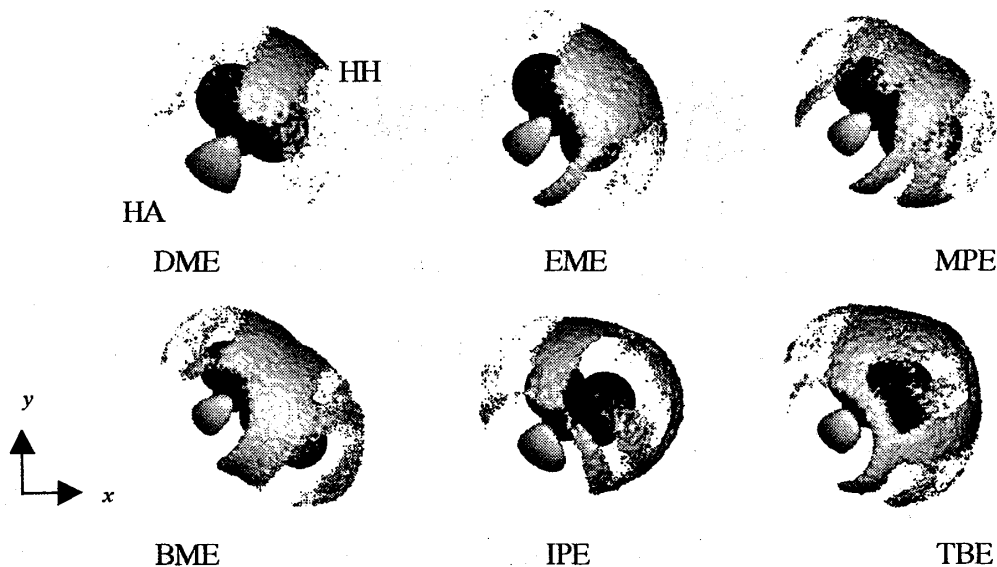


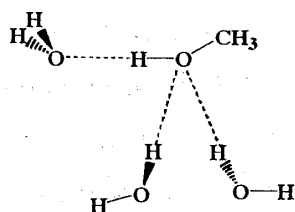
Fig. 2-2. Isosurfaces of Oxygen (Solute) -Oxygen (Water) SDF $g_{oo}(x, y, z) = 2.1$ Viewed Down the z -Axis for Ether Solutions Having Straight Chain and Branched Hydrophobic Groups at 298 K

The symbols HA, and HH represent hydrogen acceptor, and hydrophobic hydration regions, respectively.

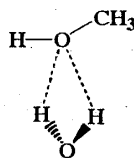
6種類のアルコール水溶液と6種類のエーテル水溶液のMCシミュレーションから得られたSDF $g_{oo}(x, y, z) = 2.1$ の等数値面をそれぞれFig. 2-1とFig. 2-2に示す。これらの図から明らかなように、SDF $g_{oo}(x, y, z) \geq 2.1$ で示された第一水和殻はアルコール水溶液ではHA領域、HD領域、及びHH領域に、エーテル水溶液ではHA領域及びHH領域に分けることができた。

すべてのアルコール水溶液のHD領域は同じ形の分布領域を示すが、HAとHH領域は疎水性基の長さの違いによって分布領域の形が明らかに異なっていることが分かる。特に、MAとIPAのHA領域の分布は他のアルコール水溶液と比べてその分布が広がっている。エーテル水溶液の場合にも、アルコール水溶液に対応するDMEとIPEのHA領域の分布は他のエーテル水溶液と比べてその分布が広がっている。これは疎水性基の β 位のメチル基又はメチレン基による反発のためであり、この反発によるHA領域の疎水性基側の分布が減少する度合いはエチル基より長鎖または嵩高い疎水性基となっても一定であることを示している。

例えば、アルコール分子と水素結合を形成する水分子の空間的な配向は Chart 2-1 に示すような Linear 型と Bifurcated 型の二つのタイプを考えることができる。



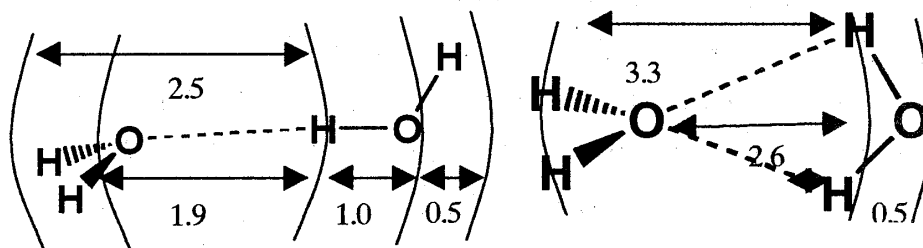
Linear orientation



Bifurcated orientation

Chart 2-1. Spatial Orientations of Hydrogen Bonded Solvent Water Molecules with Methyl Alcohol

そこで、SPCポテンシャル関数で定義された水分子の構造を固定（内部自由度を固定）した条件下で、MP2/6-31+G** *ab initio* MO計算^{59,60)}を用いて、水二量体のLinear型とBifurcated型の構造を最適化した。Chart 2-2は水二量体の最適化構造における水素原子や酸素原子間の距離を示す。



Linear orientation

Bifurcated orientation

Chart 2-2. Water Dimer Structures Optimized by *ab initio* Molecular Orbital Calculations

Units for all interatomic distances are Å

一方、Fig. 2-3は代表的な水溶液の酸素原子（溶質）-酸素原子（溶媒）間及び酸素原子（溶質）-水素原子（溶媒）間のSDF, $g_{OO}(x,y,z)$ と $g_{OH}(x,y,z)$, を重ね合わせた結果を示す。

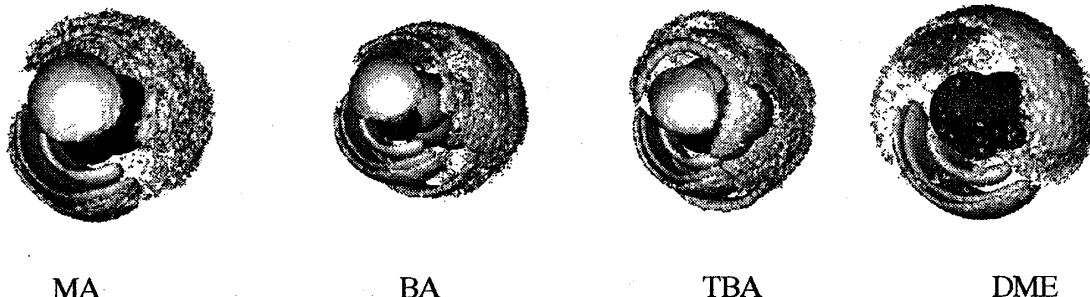


Fig. 2-3. Superposition Representations of Oxygen (Solute)-Oxygen (Water) and Oxygen (Solute)-Hydrogen (Water) SDF for Alcohol and Ether Solutoins at 298 K

The dark area shows the oxygen-oxygen distribution at $g_{OO}(x,y,z)=2.1$, and the bright area shows the oxygen-hydrogen distribution at $g_{OH}(x,y,z)=1.6$.

Fig. 2-3で明らかなように、HA領域はアルコール分子の酸素原子から見て、溶媒水分子の各原子までの分布間距離は水素原子(1.8Å)、酸素原子(2.8Å)及び水素原子(3.3Å)であり、これらの分布が重なった三層構造を形成している。この結果は*ab initio* MO計算で最適化した水分子二量体のLinear型配向(1.9, 2.9と3.4Å)と良く一致している。一方、HD領域はアルコール分子の水酸基の水素原子から見て溶媒水分子の酸素原子と水素原子の分布が重なった二層構造を形成しており、アルコール分子の水素原子から溶媒水分子の各原子までの分布間距離は酸素原子(1.8Å)及び水素原子(2.4Å)であった。この結果は前述の*ab initio* MO計算で最適化した水二量体のLinear型配向(1.9と2.5Å)と良く一致する。このことから、HD領域における水素結合の水分子の配向もまたLinear型であると結論できた。この結論は岡崎らのMA水液の結果²⁵⁾を支持する。したがって、疎水性基の大きさに関係なく、アルコール水溶液のHAとHD領域の水素結合を形成した水分子の配向は全てLinear型であることが明らかとなった。岡崎ら²⁵⁾はHA領域の水素結合は水分子の配向がBifurcated型であると結論しているが、本研究の結果は岡崎らの結論とは異なった。エーテル水溶液のHA領域においてもアルコールと同様に三層構造を示し、その分布間距離が*ab initio* MO計算で最適化した水分子二量体のLinear型配向と良く一致した。例えば、DME水溶液ではエーテル酸素原子からの溶媒水分子の各原子までの分布間距離は水素原子(1.8Å)、酸素原子(2.8Å)及び水素原子(3.2~3.3Å)であった。以上の結果をまとめると、アルコール及びエーテル水溶液のいずれの場合も、HA領域及びHD領域の水素結合を形成した水分子の配向はLinear型であることが明らかとなった。

2-2. 直鎖型疎水性基の影響

水和構造に影響を与える主な要因は疎水性基の大きさと形状であると考えられる。そこで、疎水性基の嵩高さが水和水の分布にどのような影響を与えるのかを、SDFのクラスタリング、BEのコンターマップおよびDSDFを用いて検討した。

Table 2-1に直鎖型疎水性基を有するアルコール及びエーテル水溶液のクラスター分類で得たSDF $g_{oo}(x, y, z) \geq 2.1$ で示された各領域の体積 (Volume)、配位数 (CN) 及び結合エネルギー $\langle BE \rangle_x$ を示す。ただし、表中のSumの欄はアルコールでは三つの領域 (HA、HD 及びHH領域) 及びエーテルでは二つの領域 (HA及びHH領域) のVolume、CN及びBEの和を取ったことを示し、Totalの欄はバルク状態も含めた全系のBE、すなわち $\langle BE \rangle_{Total}$ を示す。

Table 2-1のアルコール水溶液の結果から、HD領域のVolume、CN及び $\langle BE \rangle_{HD}$ の値は全てのアルコール水溶液でそれぞれ近似的に同じ値であることが分った。しかし、HA領域に関しては、MA水溶液のVolume(7.6 Å³)とCN(0.99)は他の水溶液のVolume(7.0, 7.0, 7.2 Å³)よりも大きく、CN(1.08, 1.09, 1.10)よりも小さい。また、MA水溶液のBE

Table 2-1. Results of Volume, CN, and Binding Energy Decomposition for Alcohol and Ether Solutions Having Straight Chain hydrophobic Groups in $g_{oo}(x, y, z) \geq 2.1$ Region at 298 K

	Volume	CN	$\langle BE \rangle_x$	Volume	CN	$\langle BE \rangle_x$
		MA			EA	
HA	7.6	0.99	-17.94	7.0	1.08	-19.81
HD	3.2	0.64	-9.26	3.1	0.65	-9.54
HH	3.1	0.22	-0.39	17.9	1.30	-2.29
Sum	13.9	1.85	-27.59	28.0	3.03	-31.64
Total			-67.90			-74.85
		PA			BA	
HA	7.0	1.09	-20.05	7.2	1.10	-19.96
HD	3.1	0.65	-9.39	3.2	0.66	-9.63
HH	24.3	1.82	-3.69	43.2	3.30	-7.52
Sum	34.3	3.56	-33.13	54.6	5.06	-37.11
Total			-82.58			-88.99
		DME			EME	
HA	7.2	1.02	-17.94	6.7	1.09	-19.80
HH	13.5	0.99	-2.28	29.0	2.16	-4.73
Sum	20.7	2.01	-20.22	35.7	3.25	-24.53
Total			-64.82			-71.72
		MPE			BME	
HA	6.6	1.40	-32.53	6.8	1.42	-33.87
HH	44.4	3.40	-8.24	58.6	4.56	-11.20
Sum	51.0	4.80	-40.77	65.4	5.98	-45.07
Total			-98.60			-107.14

Units for volumes and $\langle BE \rangle_x$ are \AA^3 and kJ mol^{-1} , respectively. Subscript x on $\langle BE \rangle_x$ indicates HA, HD, HH, Sum, and Total. Total values are obtained from the entire cubic cell.

($-17.94 \text{ kJ mol}^{-1}$) は他の水溶液の BE ($-19.81, -20.05, -19.96 \text{ kJ mol}^{-1}$) よりも不安定であることが分かった。

一方、エーテル水溶液の HA 領域に関しては、DME 水溶液の Volume (7.2 \AA^3) と CN (1.02) は他の水溶液の Volume ($6.7, 6.6, 6.8 \text{ \AA}^3$) よりも大きく、CN (1.09, 1.40, 1.42) よりも小さい。また、DME 水溶液の BE ($-17.94 \text{ kJ mol}^{-1}$) は、他の水溶液の BE ($-19.80, -32.53, -33.87 \text{ kJ mol}^{-1}$) よりも不安定であった。

以上の結果から、アルコール及びエーテル水溶液ともに HA 領域に対する疎水性基の影響は殆ど同じであることが分った。したがって、直鎖型アルコールとエーテル水溶液の水和構造に及ぼす疎水性基の影響は、疎水性基の β 位のメチル基またはメチレン基が HA 領域に接近することによって HA 領域の水分子を HD 領域側へ排除し、その体積を減少させるが、押しやられた水分子のために配位数が増加する。その結果、水和水の分布密度が増加し、HA

領域のBE ($\langle BE \rangle_{HA}$) を安定化させていることが明らかとなった。

Fig. 2-4 は $z = 0.075 \text{ \AA}$ の x - y 平面におけるBEのコンターマップを示す。

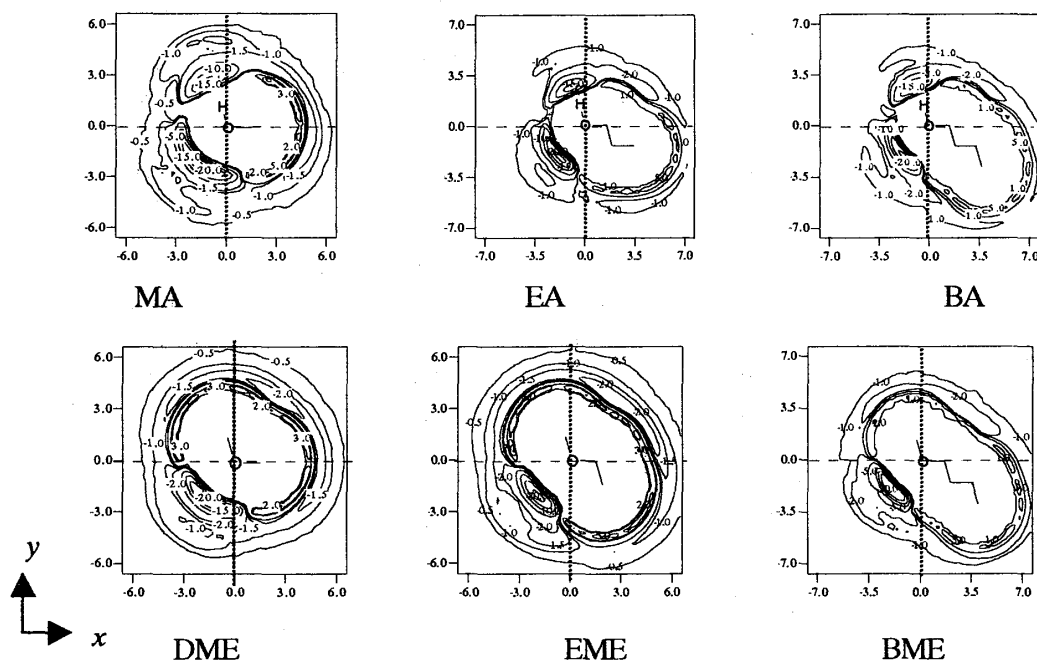


Fig. 2-4. Contour Maps of Binding Energies for Alcohol and Ether Solutions Having Straight Chain Groups on the x - y Plane of $z = 0.075 \text{ \AA}$ at 298 K

アルコール水溶液の全てのHD領域は -15 kJ mol^{-1} 程度の安定な領域を中心として広がっている。一般に、水素結合の強さは -20 kJ mol^{-1} 程度であるので、このHD領域の安定性は水素結合によるものである。また、HD領域の -5.0 kJ mol^{-1} で囲まれた領域は全てのアルコールでほぼ同じ分布の形をしていることも明らかである。

一方、アルコール及びエーテル水溶液のHA領域の安定化エネルギーは -20 kJ mol^{-1} 程度であり、HA領域もまた水素結合による安定化であることが分かった。アルコール水溶液の $x = 0.0 \text{ \AA}$, $y = -3.0 \text{ \AA}$ 付近のHH領域近傍に注目すると、 -2.0 kJ mol^{-1} で囲まれたHA領域はMA水溶液では y 軸を越えて疎水性基側にHAの安定領域が広がっているが、他のアルコール水溶液では y 軸を越えた疎水性基側にはHAの安定領域が分布していない。このHAの安定な領域はエーテル水溶液でも同じ分布を示し、DME水溶液のHAの安定領域は y 軸を越えて疎水性基側に広がっていた。

メチル基より大きな疎水性基を持つアルコール及びエーテル水溶液の安定なHA領域が y 軸を越えて分布しない原因はエチル基以上の疎水性基と溶媒水との反発が一定の大きさとなるためである。したがって、BEのコンターマップの結果は、アルコール及びエーテル水溶液ともにHA領域の親水性水和は β 位のメチル基またはメチレン基の幾何学的な配置が最も

重要な役割を果たしていることを示している。

Fig. 2-5 は疎水性基の違いによる水分子の分布密度の増減を示すもので、SDFの差が+1.0の増加を示す領域を灰色で、-1.0の減少を示す領域を白色で示している。EA-MA系では、溶質の分子構造からも当然予測できるが、メチル基周辺の水分子の分布が半球状の減少を示し、この減少領域を取り囲むようにエチル基周辺の水分子が増加していることを示す。一方、疎水性基が親水性水和HA領域に及ぼす影響は疎水性基の近接領域が水分子の分布の減少として現れ、その減少領域の反対側のHA領域が増加領域として出現した。しかし、HD領域には水分子の分布密度の増減が見られないことから、疎水性基が及ぼす影響はHD領域では一定であることが明らかとなった。

疎水性基がさらに大きくなったPA-EAとBA-PA系では、いずれも親水性水和領域(HAとHD領域)には水分子の分布密度の増減が見られず、疎水性基の大きさの違いによる

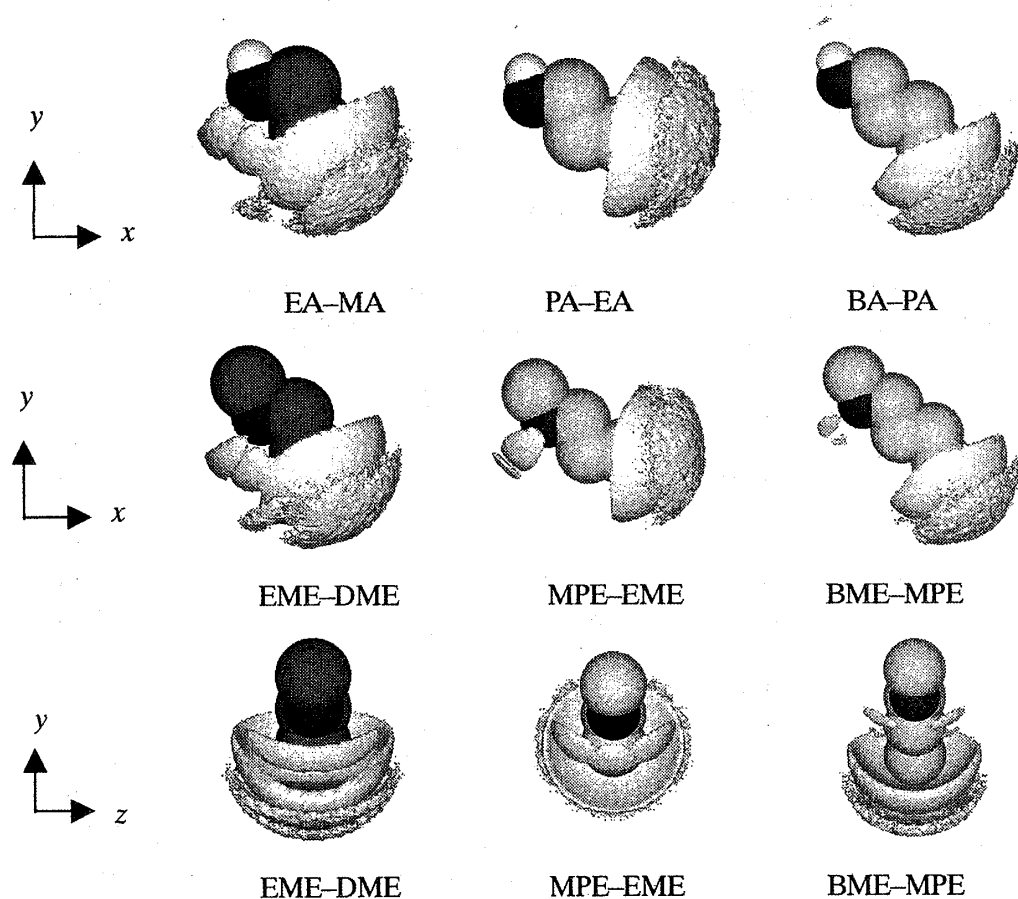


Fig. 2-5. Isosurfaces of Difference Oxygen (Solute)-Oxygen (Water) SDF Viewed Down the z -axis, or the x -axis between Aqueous Solutions of Alcohol or Ether Having Straight Chain Hydrophobic Groups

The dark area shows the increase of oxygen-oxygen distribution at $\Delta g_{oo}(x,y,z)=+1.0$, and the bright area shows the decrease of oxygen-oxygen distribution at $\Delta g_{oo}(x,y,z)=-1.0$.

影響は認められなかった。しかし、HH領域の変化はEA-MA系と同様に半球状の減少領域とその減少領域を取り囲むように増加領域が出現することが明らかとなった。このことは先に述べたように、エチル基以上の大きさの疎水性基を持つアルコールに対するHA領域の水分子を排除する影響が疎水性基の大きさに関係なく一定となり、疎水性基の親水性水和への影響がDSDFの解析結果からも支持されたことを示している。

一方、エーテル水溶液では、HA領域にアルコール水溶液との大きな相違点が見られた。すなわち、MPE-EME系のHA領域では、水分子の分布の増加領域が酸素原子の持つ二つの非共有電子対方向の領域に現れ、減少領域がそれらの非共有電子対に挟まれた空間に現れた。このことは水分子の分布が非共有電子対方向に局在化したことを意味し、3次元的に水の構造化が促進されたことを示している。この非共有電子対方向の水分子の分布の増加領域がBME-MPE系でも認められたが、その増加する度合いはMPE-EME系に比べると小さかった。しかし、HH領域の変化はアルコール水溶液と全く同じであった。

2-3. 分岐型疎水性基の影響

Table 2-2に分岐型疎水性基を有するアルコール及びエーテル水溶液のSDF $g_{oo}(x, y, z) \geq 2.1$ で示された各領域の体積 (Volume)、配位数 (CN) 及び結合エネルギー $\langle BE \rangle_x$ を示す。

Table 2-2. Results of Volume, CN, and Binding Energy Decomposition for Alcohol and Ether Solutions Having Branched hydrophobic Groups in $g_{oo}(x, y, z) \geq 2.1$ Region at 298 K

	Volume	CN	$\langle BE \rangle_x$	Volume	CN	$\langle BE \rangle_x$
		IPA			TBA	
HA	7.8	1.09	-19.64	6.8	1.14	-21.99
HD	2.7	0.73	-11.50	2.8	0.73	-11.72
HH	24.7	1.86	-3.87	45.2	3.52	-7.44
Sum	35.2	3.68	-35.01	54.8	5.39	-41.15
Total			-83.04			-93.09
		IPE			TBE	
HA	7.1	1.34	-31.46	6.2	1.44	-35.67
HH	39.9	3.06	-7.52	59.4	4.68	-11.51
Sum	47.0	4.40	-38.98	65.6	6.12	-47.18
Total			-96.38			-109.16

Units for volumes and $\langle BE \rangle_x$ are \AA^3 and kJ mol^{-1} , respectively. Subscript x on $\langle BE \rangle_x$ indicates HA, HD, HH, Sum, and Total. Total values are obtained from the entire cubic cell.

分岐型疎水性基を有するIPA及びTBA水溶液でも直鎖型疎水性基を有するアルコール水溶液と同じ挙動が見られた。すなわち、IPA水溶液では β 位のメチル基がHD領域に接近し、密度が増加している。このことはTable 2-2のHD領域 ($-11.50 \text{ kJ mol}^{-1}$) がTable 2-1の

直鎖型アルコールのHD領域（例えばPA： $-9.39 \text{ kJ mol}^{-1}$ ）よりも安定化していることから理解できる。さらに、TBA水溶液ではHA領域（ $-21.99 \text{ kJ mol}^{-1}$ ）とHD領域（ $-11.72 \text{ kJ mol}^{-1}$ ）ともに他の全てのアルコール水溶液よりも安定化していた。したがって、*tert*-ブチル基が親水性水和領域を最も安定化させる化学構造を有しており、TBAが水に非常によく溶解する原因の一つだと考えられた。

分岐型疎水性基を有するエーテル水溶液の結果からも、 β 位のメチル基またはメチレン基の接近による親水性水和領域の安定化と *tert*-ブチル基が最も親水性水和領域を安定化させる幾何学構造であることが判明した。

Fig. 2-6は分岐型疎水性基を有するアルコール及びエーテル水溶液の $z = 0.075 \text{ \AA}$ の $x-y$ 平面におけるBEのコンターマップを示す。

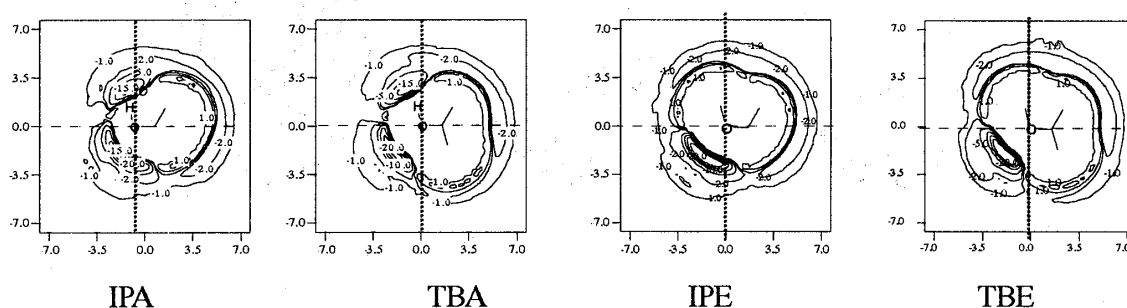


Fig. 2-6. Contour Maps of Binding Energies for Alcohol and Ether Solutions Having Branched Hydrophobic Groups on the $x-y$ Plane of $z=0.075 \text{ \AA}$ at 298 K

直鎖型疎水性基の場合と同様に、アルコール水溶液の全てのHD領域は -15 kJ mol^{-1} 程度の安定な領域を中心として広がっており、このHD領域の安定性は水素結合によるものである。また、この領域の -5.0 kJ mol^{-1} で囲まれた領域は β 位のメチル基により分布領域が直鎖型疎水性基を有するアルコール水溶液に比べて減少していることも明らかである。

一方、アルコール及びエーテル水溶液のHA領域の中心付近の安定化エネルギーは -20 kJ mol^{-1} 程度であり、HA領域もまた水素結合による安定化であることが分かった。さらに、 $x = 0.0 \text{ \AA}$, $y = -3.0 \text{ \AA}$ 付近のHH領域近傍に注目すると、 -2.0 kJ mol^{-1} で囲まれたHA領域は疎水性基による反発の効果によってその分布領域が減少していることが明らかである。分岐型エーテル水溶液も対応するアルコール水溶液と同様に疎水性基による反発によって、その分布領域が減少している。

したがって、コンターマップの結果は置換基の形状の違いには関係なく、アルコール及びエーテル水溶液ともにHA及びHD領域の親水性水和は β 位のメチル基あるいはメチレン基の幾何学的な配置が最も重要な役割を果たしていることを確認できた。

Fig. 2-7は二つの水溶液のSDFの差から求めたDSDFの等数値面 $\Delta g_{\text{oo}}(x, y, z) = \pm 1.0$ を

示す。分岐型疎水性基の TBA-IPA 系の DSDF 解析結果は HD 領域に水分子の分布の増減領域が認められない。このことは IPA 水溶液と TBA 水溶液の HD 領域における水分子の分布が完全に同じであることを示している。したがって、疎水性基によって排除される水分子はイソプロピル基でも *tert*-ブチル基でも同じであり、HD 領域にその影響が現れなかったことを示している。また、HA 領域における疎水性基による水分子の排除は前述の直鎖型アルコール及びエーテル水溶液と同じ効果を受けていることが明らかになった。分岐型エーテル水溶液の挙動についても、その効果は対応するアルコール水溶液と同じであった。ただし、直鎖型エーテル水溶液で述べたように、HA 領域は水分子の分布が酸素原子の持つ二つの非共有電子対方向の領域に増加領域が現れ、3 次的に水の構造化が促進されたことを示している。

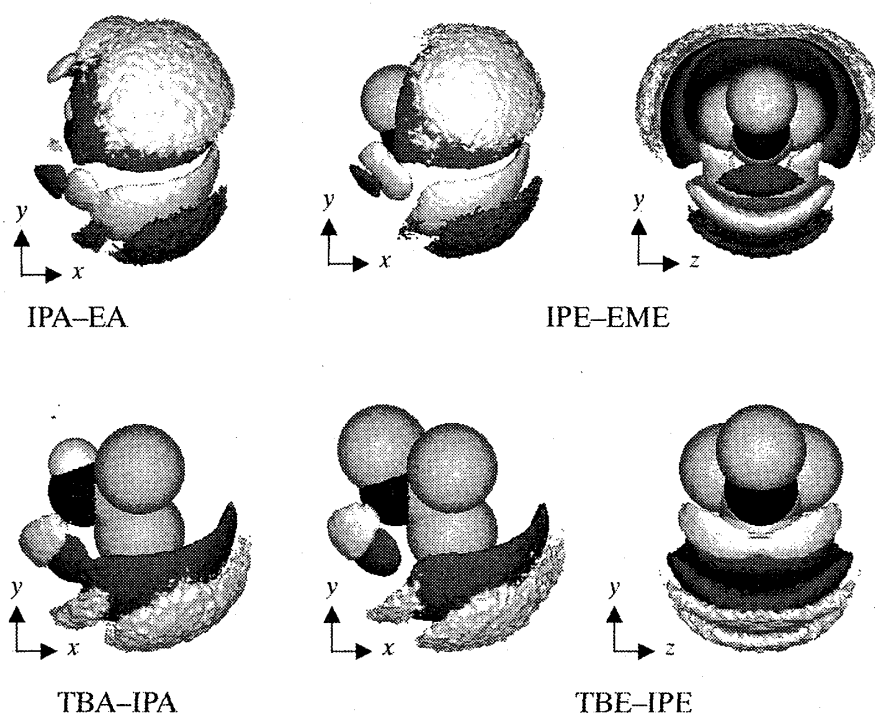


Fig. 2-7. Isosurfaces of Difference Oxygen (Solute)-Oxygen (Water) SDF Viewed Down the z -axis, or the x -axis between Aqueous Solutions of Alcohol or Ether Having Branched Hydrophobic Groups

The dark area shows the increase of oxygen-oxygen distribution at $\Delta g_{oo}(x,y,z) = +1.0$, and the bright area shows the decrease of oxygen-oxygen distribution at $\Delta g_{oo}(x,y,z) = -1.0$.

以上の結果から、親水性水和領域（HAとHD領域）の水分子の分布は疎水性基が直鎖型であるか、分岐型であるかが問題ではないことが分った。水分子の分布領域の増減をもたらす原因は疎水性基の β 位のメチル基またはメチレン基が親水性水和領域側に存在するか存在しないかであることを明らかにした。

2-4. BEによる水和エンタルピー差の評価

水和エンタルピー差 $\Delta\Delta H_f^\circ$ は結合エネルギー-BE⁴³⁾ から近似的に求めることができる。このBEの差から求めた $\Delta\Delta H_f^\circ$ が実測の $\Delta\Delta H_f^\circ$ ⁶¹⁾ を評価できるか否かを検討した。

Fig. 2-8は本研究のBEと実測値から求めた $\Delta\Delta H_f^\circ$ の関係を示す。疎水性基が小さいEA-MA系や疎水性基が同じ炭素数を有するIPA-PAとTBA-BA系では、本研究のBEの差から求めた $\Delta\Delta H_f^\circ$ は実測値を比較的良く再現している。しかし、疎水性基が長く、かさ高くなると疎水性基間の影響を過大評価した結果を与えた。その傾向は直鎖型疎水性基の場合(PA-EAとBA-PA系)に顕著に現れている。

このような結果を与える原因は疎水性基が異なる二つの状態においても、溶媒-溶媒間の相互作用が無視できるとした近似に起因している。しかし、EA-MA系を除いて、 $\Delta\Delta H_f^\circ$ の大きさの順番は実測値から求めた $\Delta\Delta H_f^\circ$ の順番と良く一致している。したがって、SDFから求めたBEの差から水和エンタルピー差を求めれば、疎水性基が大きな分子であっても実測の水和エンタルピー差を定性的に十分評価できることが明らかとなった。

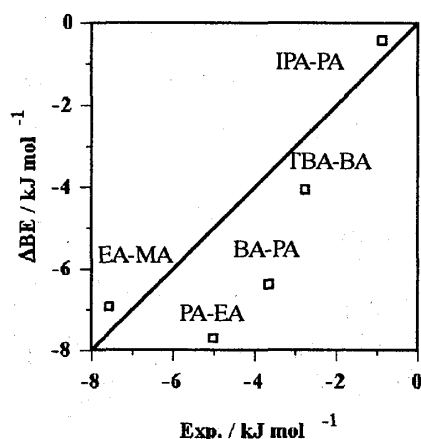


Fig. 2-8. Linear Relationship between Calculated and Observed Difference of Hydration Enthalpy

3. エチレングリコール水溶液

水素結合は生命にとって非常に重要な働きをしている。例えば、ペプチドやタンパク質の高次構造やDNAの二重らせん構造などは多くの分子内水素結合や分子間水素結合などによって、その構造が保持されていることはよく知られているところである。一般に、水溶液中のタンパク質は熱やpH変化に対して不安定であり、容易に変性を受ける。しかしながら、ポリオール水溶液中では純水中よりも安定であることが知られている。最近、Kempfら^{62,63)}はある種のポリオールが強力なHIV-1プロテアーゼ阻害作用のあることを報告している。この様な状況の下で、水溶液中の生理活性物質の水和構造や溶媒効果が薬学や生化学の分野の

研究者の注目を集めるようになった。そこで、MCシミュレーションによるポリオール水溶液の水和構造解析の結果は前述の現象解明の一助になると期待される。本総説では、重要な生理活性物質のポリオールのモデル化合物にエチレングリコール (ethylene glycol : EG) を選んだ。この二つの隣り合った水酸基を持つEG分子非常に親水性であり、この二つの水酸基が溶媒水分子と水素結合を形成することが可能なそれぞれ二つのHAとHD領域を持っている。そこで、この二つの隣り合った水酸基間で形成される分子内水素結合と溶媒水分子との分子間水素結合から形成された水溶液中で安定な二つの配座 gGg' と tGg' の水和構造の解析を行った。さらに、二つの配座 gGg' と tGg' 間の配座変換過程における水和構造の変化を明らかにした。

3-1. SDFによる gGg' と tGg' の水和構造の解析

アルコール水溶液の水和構造の解析結果から、隣り合った二つの水酸基を持つEG水溶液はHAとHD領域がそれぞれ二つ存在すると考えられる。しかし、安定配座 gGg' と tGg' は隣り合った水酸基間で分子内水素結合を形成しているので、分子内水素結合の形成に関与したEG分子のH1原子とO2原子周辺のHD領域とHA領域が重なり合う可能性が予測できる。Fig. 3-1はEG分子の二つの安定配座 gGg' と tGg' 水溶液のSDF $g_{oo}(x,y,z)=2.1$ の等数値面を示す。アルコール水溶液の結果と同様に、Fig. 3-1はHA、HD及びHH領域の存在を

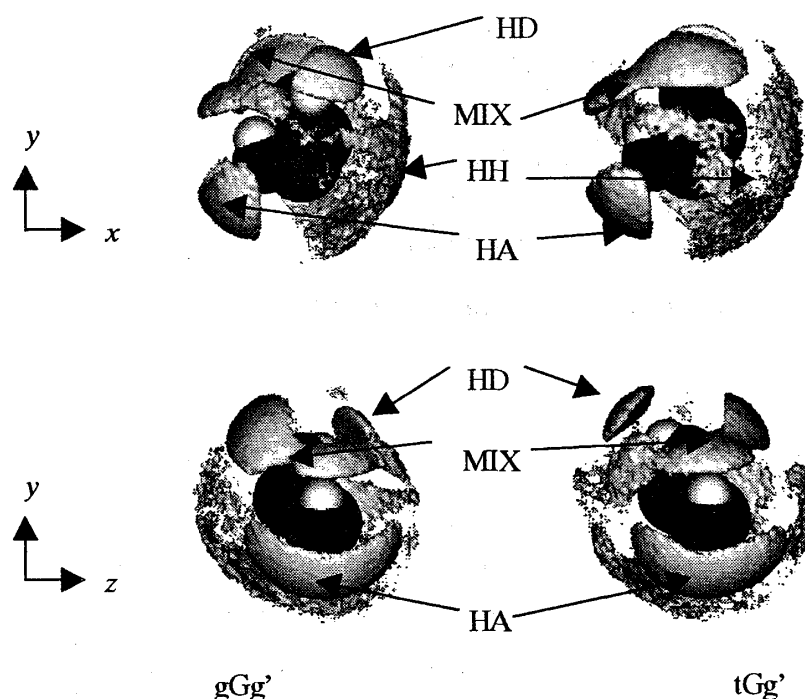


Fig. 3-1. Isosurfaces of Oxygen (Solute)-Oxygen (Water) SDF $g_{oo}(x,y,z)=2.1$ for gGg' and tGg' Conformers of Ethylene Glycol in Liquid Water at 298 K

The left and right columns are isosurfaces corresponding to gGg' and tGg' conformers.

示している。さらに、前述の予測通り、EG分子の分子内水素結合を形成しているO2原子の非共有電子対方向のHA領域とH1原子のHD領域が重なり合った分布領域(以後MIX領域と呼ぶ)が存在することも示している。Fig. 3-1のSDF解析結果から、二つの安定配座 gGg' と tGg' 水溶液の水和構造は本質的には同じであることが明らかとなった。

3-2. BEのコンターマップによる水合構造の解析

Fig. 3-2はEG分子のH1-O1-C1原子を含む $z = 0.075 \text{ \AA}$ の $x-y$ 平面におけるBEのコンターマップを示す。

gGg' と tGg' 水溶液のHA、HD及びHH領域のBEコンターマップはアルコール水溶液のBEコンターマップと良く一致していることが分かった。さらに、MIX領域はH1原子周辺のHD領域とO2原子の非共有電子対方向のHA領域が重なり合った分布であり、BEの値から溶媒水分子と溶質EG分子の水素結合に基づくものであることが明らかになった。

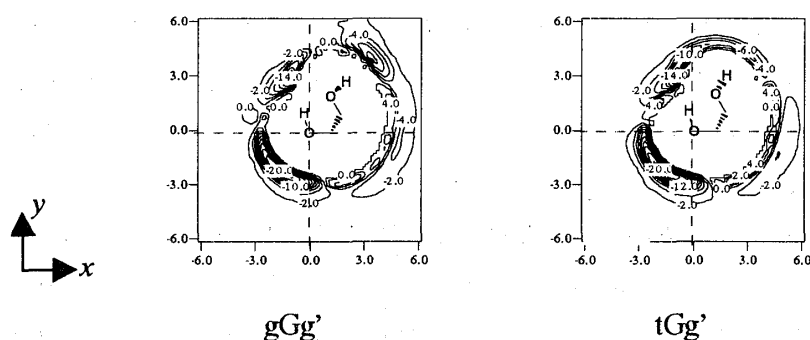


Fig. 3-2. Contour Maps of Binding Energies for gGg' and tGg' Conformers of Ethylene Glycol in Liquid Water on the $x-y$ Plane of $z = 0.075 \text{ \AA}$ at 298 K

3-3. クラスタ分類による水合構造の解析

Table 3-1にSDF $g_{oo}(x, y, z) \geq 2.1$ で示されたクラスター分類の結果を示す。Table 3-1から明らかなように、第一水合殻がHA、HD及び(HH+MIX)領域の三つの領域に分類された。前述のSDF解析では、それぞれHHとMIX領域に分類されていたが、本クラスターリングの結果は(HH+MIX)領域として分類された。

Table 3-1の結果は、gGg' 水溶液の第一水合殻の $\langle BE \rangle_{\text{Sum}}$ が $-47.86 \text{ kJ mol}^{-1}$ と全系の $\langle BE \rangle_{\text{Total}}$ が $-113.59 \text{ kJ mol}^{-1}$ であり、tGg' 水溶液の $\langle BE \rangle_{\text{Sum}}$ ($-42.60 \text{ kJ mol}^{-1}$) と $\langle BE \rangle_{\text{Total}}$ ($-102.68 \text{ kJ mol}^{-1}$) より安定であることを示している。この結果は水溶液中では配座 gGg' が配座 tGg' より安定であることを意味している。この結論はNagyら⁶⁴⁾、Hooftrら⁶⁵⁾ 及びCramerら⁶⁶⁾ の結果と完全に一致し、本研究の結果が十分信頼できることが明らかとなった。また、前述の各領域におけるBEの値を比較すると、gGg' 水溶液とtGg' 水溶液の安定性の違いはHD領域 (gGg' が 2.97 kJ mol^{-1} 安定)、(MIX+HH) 領域 (gGg' が 3.33 kJ mol^{-1}

Table 3-1. Results of Volume, CN, and Binding Energy Decomposition for gGg' and tGg' Conformers of Ethylene Glycol in Liquid Water in $g_{oo}(x,y,z) \geq 2.1$ Region at 298 K

	gGg'			tGg'		
	Volume	CN	$\langle BE \rangle_x$	Volume	CN	$\langle BE \rangle_x$
HA	7.2	0.92	-16.77	7.1	0.93	-17.81
HD	3.2	0.69	-12.85	3.4	0.62	-9.88
MIX + HH	23.1	2.25	-18.24	21.8	2.11	-14.91
Sum	33.5	3.86	-47.86	32.3	3.66	-42.60
Total			-113.59			-102.68

Units for volumes and $\langle BE \rangle_x$ are \AA^3 and kJ mol^{-1} , respectively. Subscript x on $\langle BE \rangle_x$ indicates HA, HD, MIX, Sum, and Total. Total values are obtained from the entire cubic cell.

安定)とHA領域(gGg'が 1.04 kJ mol^{-1} 不安定)であるので、gGg'の安定化はHDと(MIX+HH)領域の水和が寄与した結果であることが分った。

3-4. 親水性水和領域の水分子の空間的配向

親水性水和(HAとHD)領域の水分子の空間的配向を調べるために、安定配座gGg'とtGg'の酸素(溶質)-酸素(溶媒)原子間のSDF $g_{oo}(x,y,z)$ と酸素(溶質)-水素(溶媒)原子間のSDF $g_{oh}(x,y,z)$ の重ね合わせた図とEGの酸素原子及び水素原子から溶媒水分子が分布する分布間距離をSDFから求めた。

その結果、gGg'とtGg'水溶液のHAとHD領域は三層構造をHD領域は二層構造を示し、その分布間距離がChart 2-2の*ab initio*法の結果と一致することから、親水性水和の水素結合を形成する水分子の空間的配向はアルコール水溶液と同様にいずれもLinear型であることが分った。MIX領域についても分布の形状と分布間距離から、いずれもLinear型であることを支持した。以上の結果をまとめると、親水性水和領域はLinear型配向を取った水分子による水素結合で形成されていることが明らかになった。

4. 安定配座gGg'とtGg'への配座変換による水和構造の変化

SCRF-MO法の理論計算の結果によれば、水溶液中で平衡状態にあるgGg'とtGg'の配座の割合は70-84%で、これらの配座はいずれも分子内水素結合を形成していると報告されている。⁶⁶⁾したがって、二つの配座gGg'とtGg'の間の配座変換が水溶液中で起こるとき、その配座変換過程で水和構造がどのような変化を示しながら進行して行くかをMCシミュレーションから求めた各配座のSDFと二つの配座間のDSDFを用いて解析した。

4-1. 配座変換過程に用いる配座の決定

最初に、配座gGg'からtGg'への配座変換過程でのEG分子の配座を以下の方法で決定した。まず、MNDO-AM1法⁶⁷⁾と固有ベクトル追跡法(EF: Eigenvector Following)⁶⁸⁾を用

いて gGg' から tGg' への配座変換過程の鞍点 (SP: saddle point) を求め、次に固有反応座標 (IRC: Intrninsic Reaction Coordinate)⁶⁹⁾ を用いて配座変換過程中のEG分子の配座を決定した。この方法で求めたEG分子の配座変換過程の各配座は二面角 $\angle H2-O2-C2-C1$ が主に変化し、他の二面角 $\angle O1-C1-C2-O2$ と $\angle H1-O1-C1-C2$ はほとんど変化しないことが分った。このことは $C2-O2$ 軸周りの回転だけで配座変換過程の各配座が決まることを示している。そこで、水溶液中の配座 gGg' から tGg' への配座変換の途中の配座は安定配座から前述の二面角 $\angle H2-O2-C2-C1$ が 30° 異なった 100° 、 130° 及び 160° の三つの配座を用いることにした。

4-2. SDFによる水和構造の解析

Fig. 4-1はEG分子の二面角 $\angle H2-O2-C2-C1$ が 100° 、 130° 及び 160° である配座の酸素-酸素原子間のSDF $g_{oo}(x,y,z) = 2.1$ の等数値面を示す。Fig. 4-1の gGg' と tGg' の安定配座と同様に、HA, HD, HH 及びMIX 領域が存在していることが分かる。配座変換は前述のように $C2-O2$ 軸周りの回転である。そこで、この軸の回転で影響を受けない領域の分布は変化しない。このことは配座変換過程が進行しても、分子内水素結合に関与していない $O1$ 原子の持つ二つの非共有電子対方向のHA領域と $H2$ 原子のHD領域が全く変化していない

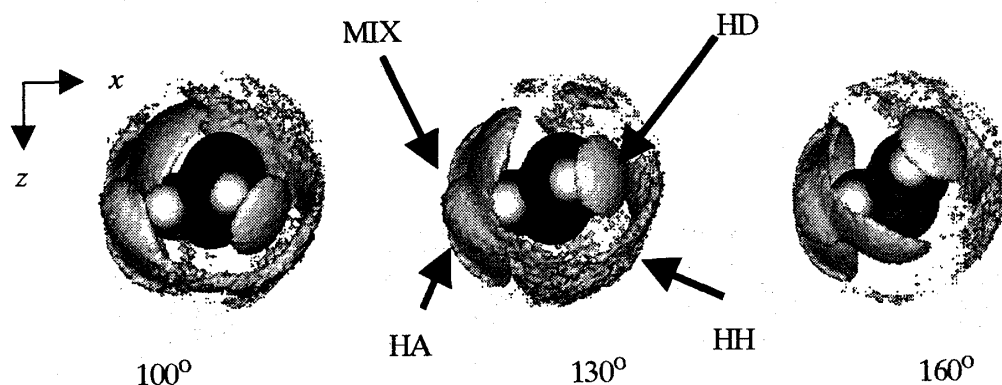


Fig. 4-1. Isosurfaces of Oxygen(Solute)-Oxygen(Water) SDF $g_{oo}(x,y,z) = 2.1$ Viewed Down the y -axis for 100° , 130° and 160° Conformations of Ethylene Glycol in Liquid Water at 298 K

ことから理解できる。しかし、MIX領域は配座変換が進行すると共に、 $O2$ 由来のHA領域の分布がバンド状に広がって行き、その領域の分布位置が移動していくことを示している。

一方、HH領域の分布は配座変換の進行と共に $H2$ 原子のHD領域が移動するため、そのHD領域がHH領域に接近すればする程減少していることが分る。このHH領域の水分子の減少は $H2$ 原子との反発に基づくものである。以上のように、配座変換による水和構造の変化が主にMIX領域に現れることが分った。

4-3. DSDFによる水和構造の解析

SDFによる解析結果から、配座変換による水和構造の変化が主にMIX領域に現れることを明らかにした。Fig. 4-2は二つの配座のSDFの差DSDF $\Delta g_{oo}(x,y,z) = \pm 1.0$ の等数値面を示す。Fig. 4-2から明らかなように、H2原子由来のHD領域は灰色の減少領域と白色の増加領域が対をなして移動していることが分かる。しかも、この減少領域と増加領域の分布体積（円形の領域を示す）はほとんど変化していない。

また、分子内水素結合に関与しないO1原子の非共有電子対方向のHA領域はC2-O2軸の回転によってほとんど影響を受けないので、その領域の分布は移動せず、その分布体積もほとんど変化していないことが分かる。

一方、MIX領域におけるO2原子由来のHA領域の部分はC2-O2軸の回転によって回転前の領域に減少領域が残り、新たに白色の増加領域が現れてくる。この白色の増加領域は回転によって分子内水素結合をしていたO2原子の非共有電子対が移動する（分子内水素結合が切れていく）方向に水分子の分布密度が増加していくことを示している。この様子はMIX領域におけるHA領域の部分は配座変換によって、その分布が細長い帯状に延びて行き、最終的に分子内水素結合をしていたO2原子の非共有電子対が水素結合の形成から完全に離れた位置（Fig. 4-2の右端の図参照）に移動したことを示す。また、MIX領域におけるH1原子由来のHD領域の部分は配座変換によって減少から増加の経過（Fig. 4-2の左から右に向かった図参照）を取ることが分かった。

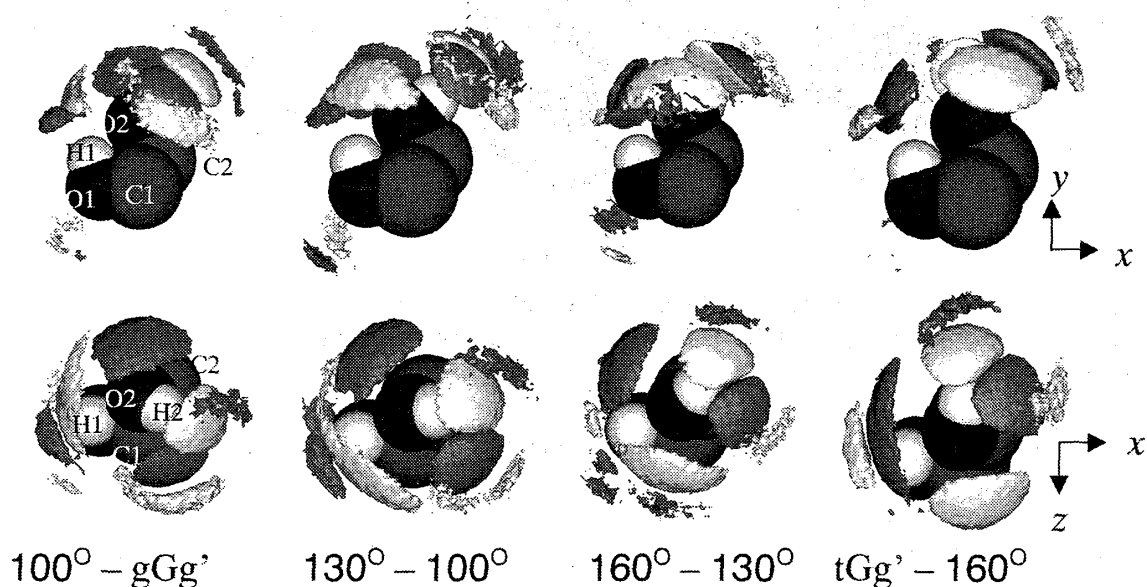


Fig. 4-2. Isosurfaces of Difference Oxygen(Solute)-Oxygen(Water) SDF between Two Conformations of Ethylene Glycol in Liquid Water at 298 K

The bright area shows the increase of oxygen-oxygen distribution at $\Delta g_{oo}(x,y,z) = +1.0$, and the dark area shows the decrease of oxygen-oxygen distribution at $\Delta g_{oo}(x,y,z) = -1.0$. The top and bottom lines are isosurfaces viewed down the z -axis, and the x -axis, respectively.

4-4. クラスター分類による水和構造の解析

配座変換過程で水和構造の変化が主にMIX領域であるので、MIX領域に付随していたHH領域を除いて、MIX領域だけを解析することにした。そこで、Table 4-1に酸素-酸素原子間のSDF $g_{oo}(x,y,z) \geq 2.5$ で示されたクラスター分類の結果を示す。

Table 4-1. Results of Volume, CN, and Binding Energy Decomposition for Respective Conformations of Ethylene Glycol in Liquid Water in $g_{oo}(x,y,z) \geq 2.5$ Region at 298 K

		gGg'				tGg'
		70°	100°	130°	160°	190°
HA	Volume	5.6	6.1	6.0	5.8	5.6
	CN	0.81	0.89	0.87	0.83	0.82
	$\langle BE \rangle_x$	-15.06	-17.06	-16.94	-16.47	-16.04
HD	Volume	2.6	2.8	2.7	2.8	2.8
	CN	0.65	0.59	0.58	0.57	0.58
	$\langle BE \rangle_x$	-12.29	-10.46	-9.76	-9.43	-9.35
MIX	Volume	7.1	6.0	5.8	4.9	6.0
	CN	1.06	0.89	0.77	0.70	0.93
	$\langle BE \rangle_x$	-13.47	-11.54	-8.98	-8.43	-10.92

Units for volumes and $\langle BE \rangle_x$ are \AA^3 and kJ mol^{-1} , respectively. Subscript x on $\langle BE \rangle_x$ indicates HA, HD, and MIX.

Table 4-1から明らかなように、HAとHD領域のVolumeとCNは余り大きな変化を示していないが、MIX領域のそれらはかなり大きな変化を示した。SDF解析の結果から予測されたように、このことはMIX領域における水分子の分布の広がり配座変換によって大きく影響を受けていることを示している。すなわち、配座変換に伴う水和構造の変化はMIX領域の変化であると結論できた。

4-5. 親水性水和領域の水分子の空間的配向

親水性水和 (HAとHD) 領域の水分子の空間的配向を調べるために、EG分子の二面角 $\angle \text{H2-O2-C2-C1}$ が 100° 、 130° 及び 160° を取る配座の酸素 (EG)-酸素 (水) 原子間のSDF $g_{oo}(x,y,z)$ と酸素 (EG)-水素 (水) 原子間のSDF $g_{oh}(x,y,z)$ を重ね合わせた図とEGの酸素原子及び水素原子から溶媒水分子が分布する分布間距離をSDFから求めた。

gGg' 水溶液から tGg' 水溶液への配座変換過程を通して各安定配座のHA領域とMIX領域のHA部分は三層構造を示し、HD領域とMIX領域のHD部分は二層構造を示した。しかも、その分布間距離はChart 2-2の *ab initio* 法の結果とよく一致した。これらの結果は水分子の空間的配向が全ての配座でLinear型を取っていることを示す。したがって、EG分子の配座変換は水分子がLinear型の空間的配向を保って進行していることが明らかになった。

5. MA水溶液のSDFからEG水溶液のSDFの構築

前に述べたように、巨大分子の水和構造の理論的研究は使用できるコンピュータの制限から現在までにほとんど行われていない。小さな分子の水溶液のSDFを用いて、巨大分子の水溶液のSDFを構築することができれば、この問題は解決できる。そこで、小さな分子のSDFから大きな分子のSDFの構築が可能であるか否かを検討した。

EG水溶液の水和構造で最も興味のある領域はMIX領域である。何故なら、複雑な構造をした生体関連物質では必ず二つの水素結合（HAとHD領域）が重なり合ったMIX領域が現れると考えられるからである。そこで、親水性水和領域にのみに注目することにした。

まず、MA水溶液のSDFは HH領域をカットするために $g_{oo}(x,y,z) \geq 3.0$ を用いた。次に、EG分子のH1-O1-C1 (MA1) 部分にこのSDFを用い、残りのH2-O2-C2 (MA2) 部分にもこのSDFを用いた。そして、MA2のSDFがMA1のSDFと重なるように回転した後、平行移動した。さらに、MA1のHD(またはHA)領域とMA2のHA (またはHD) 領域のSDFが重なる部分はエネルギーの安定な領域のSDFを採用した。Fig. 4-5はこのような操作の条件下で構築したEG水溶液のSDF $g_{oo}(x,y,z) = 3.0$ (左側の図) とMCシミュレーションで求めたEG水溶液のSDF $g_{oo}(x,y,z) = 3.0$ (右側の図) の等数値面を示す。

この図から明らかなように、EG水溶液のHAおよびHD領域はMA水溶液のSDFから構築したSDFの結果と良く一致していることが分る。一方、MIX領域については、溶質のO2原子由来のHA領域とH1原子由来のHD領域の連結部分が大きく異なった。しかしながら、MA水溶液のSDFから構築したEG水溶液のSDFの結果は本研究で採用した近似の荒さ

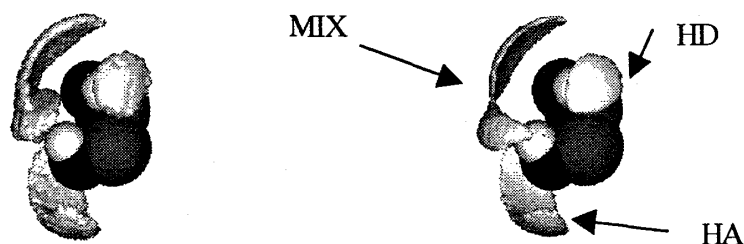


Fig. 5-1. Isosurfaces of Oxygen(Solute)-Oxygen(Water) SDF $g_{oo}(x,y,z)=3.0$ Viewed Down the z -Axis for gG' Conformer of Ethylene Glycol in Liquid Water at 298 K

The left and right figures show new constructed SDF obtained from linear combination of SDF in Methyl alcohol solution and SDF obtained from MC simulation, respectively.

The symbols HA and HD represent hydrogen acceptor and hydrogen donor regions, respectively.

を考えると、全体的に非常に良い一致を示している。次に、SDF $g_{oo}(x,y,z) \geq 3.0$ で示されたクラスター分類の結果から、配座 gG' 水溶液のSDFとMA水溶液から構築したSDFから

求めた Volume、CN 及び BE ($\langle BE \rangle_x$) の値はいずれも良く一致 (近似の荒さを考慮すると) している事が明らかとなった。反発相互作用をさらに考慮すれば、両者の一致は良くなると考えられる。

したがって、小さな分子の水溶液の SDF を線形結合を用いて大きな分子の水溶液の SDF を簡単に構築する前述の方法は巨大分子の水和構造の解析に有望であることが大いに期待される。

結論

本総説では、直鎖型と分岐型疎水性基を持つアルコール及びエーテル水溶液及びエチレングリコール水溶液の MC シミュレーションを行った。MC シミュレーションから求まる SDF、DSDF 及び BE はその水合構造の 3 次元的な視覚化と水合構造へ及ぼす疎水性基の影響を明らかにすることができることを示した。すなわち、第一水合殻の水合構造はアルコール水溶液では HA、HD 及び HH 領域に、エーテル水溶液では HA 及び HH 領域にそれぞれ分類できることが分った。エチレングリコール水溶液では、新しく HA 領域と HD 領域が重なり合った MIX 領域が現れた。水素結合を形成する HA 領域は三層構造を、HD 領域は二層構造を取っていることを示し、水分子の空間的配向が全て Linear 型であることを明らかにした。疎水性基の影響は疎水性基の大きさや形に関係なく、疎水性基の β 位のメチル基またはメチレン基が親水性水合 HA 領域と HD 領域に最も重要な影響を及ぼしていることが明らかとなった。また、EG 水溶液の水合構造に関して、EG 水溶液の SDF が MA 水溶液の SDF から構築可能であることを明らかにした。

引用文献

- 1) 構造活性相関懇話会 編, “薬物の構造活性相関: ドラッグデザインと作用機作研究への指針”, 南江堂(1979); 藤田 稔夫 編, “構造活性相関とドラッグデザイン”, 化学同人(1986).
- 2) Hans-Dieter Höltje, Gerd Folkers, “Molecular Modeling: Basic Principles and Applications,” WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 1996; 江崎 俊之 訳, “分子モデリング 基本原理と創薬への応用”, 地人書館(1998).
- 3) 中村 春木、有坂文雄, “タンパク質のかたちと物性”, 共立出版(1997).
- 4) 上平 恒, 逢坂 昭, “生体系の水”, 講談社サイエンティフィック(1989).
- 5) 上平 恒, “水の分子工学”, 講談社サイエンティフィック(1998).
- 6) Georgier V. St., *Med. Res. Rev.*, **11**, 81-119 (1991).
- 7) Loosi H., Kessler H., Oschkiner H. P., Weber H. P., Petcher T. J., *Helv. Chem. Acta*, **68**, 682-704 (1985).

- 8) Handschumacher R., Harding M., Rice J., Drugge R., *Science*, **226**, 544-547 (1984).
- 9) Fesik S. W., Gampe R. T. Jr., Holzman T. F., Egan D. A., Edalji R., Luly J. R., Simmer R., Helfrich R., Kishore V., Rich D. H., *Science*, **250**, 1406-1409 (1984).
- 10) Fesik S. W., Gampe R. T. Jr., Eaton H. L., Gemmecker G., Olejniczak E. T., Neri P., Holzman T. F., Egan D. A., Edalji R., Simmer R., Helfrich R., Hochlowski J., Jackson M., *Biochemistry*, **30**, 6574-6583 (1991).
- 11) Weber C., Wider G., von Freyberg B., Traber R., Braun W., Widmer H., Wüthrich K., *Biochemistry*, **30**, 6563-6574 (1991).
- 12) Altschuh D., Vix O., Rees B., Thierry J.-C., *Science*, **256**, 92-94 (1992).
- 13) Wenger R. M., France J., Bovermann G., Walliser L., Widmer A., Widmer H., *FEBS Lett.*, **340**, 255-259 (1994).
- 14) 例えば、Born M., *Z. Phys.*, **1**, 45 (1920) ; Klanmt A., Schüürmann G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 799-805.
- 15) Narten A. H., Danford M. D., Levy H. A., *Discuss. Faraday Soc.*, **43**, 97-107 (1967).
- 16) Soper A. K., Phillips M. G., *Chem. Phys.*, **107**, 47-60 (1986).
- 17) Soper A. K., *J. Chem. Phys.*, **101**, 6888-6901 (1994).
- 18) 日本化学会 編, “第4版 実験化学講座10 回折”, 丸善 (1992).
- 19) 日本化学会 編, “新実験化学講座17 物質の構造と物性”, 丸善 (1978).
- 20) Allen M. P., Tildesley D. J., “Computer Simulation of Liquids,” Oxford University Press, New York, 1987.
- 21) Okazaki S., Nakanishi K., Touhara H., Adachi Y., *J. Chem. Phys.*, **71**, 2421-2429 (1979).
- 22) Nakanishi K., Okazaki S., Ikari K., Touhara H., *Chem. Phys. Lett.*, **84**, 428-432 (1981).
- 23) Bolis G., Corongiu G., Clementi E., *Chem. Phys. Lett.*, **86**, 299-306 (1982).
- 24) Jorgensen W. L., Madura J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1407-1419 (1983).
- 25) Okazaki S., Nakanishi S., Touhara H., *J. Chem. Phys.*, **78**, 454-469 (1983).
- 26) Alagona G., Tani A., *Chem. Phys. Lett.*, **87**, 337-343 (1982).
- 27) Kinugawa K., Nakanishi K., *J. Chem. Phys.*, **89**, 5834-5842 (1984).
- 28) Nakanishi K., Ikari K., Okazaki S., Touhara H., *J. Chem. Phys.*, **80**, 1656-1670 (1984).

- 29) Tanaka H., Touhara H., Nakanishi K., Watanabe N., *J. Chem. Phys.*, **80**, 5170-5186 (1984).
- 30) Dunn W. J. III, Nagy P. I., *J. Comput. Chem.*, **13**, 468-477(1992)
- 31) Clementi E., Gorongiu G., *J. Chem. Phys.*, **72**, 3979-3992(1980).
- 32) Gorongiu G., Clementi E., *Biopolymers*, **20**, 551-571(1981).
- 33) Gorongiu G., Clementi E., *Biopolymers*, **20**, 2427-2483(1981).
- 34) 妹尾 学, 広田 襄, 田隅 三生, 岩澤 康裕 編, “大学院 物理化学 下”, 講談社サイエンティフィック (1992).
- 35) Svishchev I. M., Kusalik P. G., *J. Chem. Phys.*, **99**, 3049-3058 (1993).
- 36) Kusalik P. G., Svishchev I. M., *Science*, **265**, 1219-1221 (1994).
- 37) Svishchev I. M., Kusalik P. G., *J. Chem. Phys.*, **100**, 5165-5171 (1994).
- 38) Laaksonen A., Kusalik P. G., Svishchev I. M., *J. Phys. Chem. A*, **101**, 5910-5918 (1997).
- 39) Liu Q., Brady J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12276-12286(1996).
- 40) <http://www.amber.ucsf.edu/amber/announcement60.txt>
- 41) 小暮 陽三, “基礎と応用 統計力学”, 森北出版 (1983).
- 42) Metropolis N., Rosenbluth A. W., Rosenbluth M. N., Teller A. H., Teller E., *J. Chem. Phys.*, **21**, 1087-1092 (1953).
- 43) Ben-Naim, “Water and Aqueous Solutions, Introduction to a Molecular Theory”, Chapter 5, Plenum Press, 1974.
- 44) Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., von Gunstaren W. F., Hermans J., “Intermolecular Forces”, p. 331, Reidel, 1981; Berendsen H. J. C., Grigera J. R., Straatsma T. P., *J. Phys. Chem.*, **91**, 6269-6271 (1987).
- 45) Jorgensen W. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 335-340 (1981);
- 46) Soper A. K., Finney J. L., *Phys. Rev. Lett.*, **71**, 4346-4349 (1993).
- 47) Bastiansen O., *Acta Chem. Scand.*, **3**, 415-421(1949).
- 48) Frei H., Ha T.-K., Meyer R., Günthard H. H., *Chem. Phys.*, **25**, 271-298 (1977).
- 49) Takeuchi H., Tasumi M., *Chem. Phys.*, **77**, 21-34(1983).
- 50) Caminati W., *J. Mol. Spectrosc.*, **86**, 193-201(1981).
- 51) Caminati W., Corbelli G., *J. Mol. Spectrosc.*, **90**, 572-578(1981).
- 52) Ikuta S., Nomura O., *Chem. Phys. Lett.*, **154**, 71-76(1989).
- 53) Costa Cabral B. J., Albuquerque L. M. P. C., Silva Fernandes F. M. S., *Theor. Chim. Acta*, **78**, 271-280(1991).

- 54) Murcho M. A., DiPaola R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10010–10018(1992).
- 55) Teppen B. J., Cao M., Frey R. F., van Alsenoy C., Miller D. M., Schäfer L., *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **314**, 169–190(1994).
- 56) Reiling S., Brichkmann J., Schlenkrich M. Bopp P. A., *J. Comput. Chem.*, **17**, 133–147(1996).
- 57) Costa Cabral B. J., *Int. J. Quantum Chem.*, 1651–1660(1996).
- 58) Radom L., Lathan W. A., Hehre W. J., Pople J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 693–698(1973).
- 59) Gaussian 98 (Revision A.7), Pople J. A. *et al.*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- 60) Schmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H. Koseki S., Matunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Montgomey J. A., *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347–1363 (1993).
- 61) Franks F., “Water – a Comprehensive Treatise,” Vol. 2, ed. by Franks F., Plenum Press, New York, 1972, Chapter 5.
- 62) Kempf D. J., Norbeck D. W., Codacovi L., Wang X. C., Kohlbrenner W. E., Wideburg N. E., Paul D. A., Knigge M. F., Vasavanonda S., Craig-Kennard A., Saldivar A., Rosenbrook Jr. W., Clement J. J., Plattner J. J., Erickson J., *J. Med. Chem.*, **33**, 2687–2689(1990);
- 63) Kempf D. J., Codacovi L., Wang X. C., Kohlbrenner W. E., Wideburg N. E., Saldivar A., Vasavanonda S., Marsh K. C., Bryant P., Sham H. L., Green B. E., Betebenner D. A., Erickson J., Norbeck D. W., *J. Med. Chem.*, **36**, 320–330(1993).
- 64) Nagy P. I., Dunn III W. J., Alagona G., Ghio .C., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6719–6729(1991).
- 65) Hooft R. W. W., van Eijck B. P., Kroon J., *J. Chem. Phys.*, **97**, 3639–3646(1992).
- 66) Cramer C. J., Truhlar D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3892–3900(1994).
- 67) Dewar M. J. S., Zoebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902–3909(1985).
- 68) Baker J., *J. Comp. Chem.*, **7**, 385–395 (1986).
- 69) Dieter K. M., Stewart J. J. P., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **163**, 143–149(1988).