

氏 名 松上 優

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1027 号

学位授与の日付 平成 19 年 3 月 23 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 水溶液中における超分子の金属イオン認識に関する統計力学的研究

論文審査委員 主 査 教授 齊藤 真司
教授 平田 文男
助教授 信定 克幸
助教授 江 東林
教授 山口 敏男（福岡大学）

1. 研究の背景

人間の体内では分子認識が当たり前のように行われている。例えば、血液中に存在するヘモグロビンは酸素だけを選んで運搬することが知られている。さらに、薬、ホルモン、酵素およびイオンチャンネルの働きも分子認識を語らずして理解することはできないであろう。このような生体内反応を理解するためには分子認識のメカニズムを理解することが極めて重要である。分子認識に関する研究は数多くやられているが、そのメカニズムについてはまだ分からないことが多く存在している。それはホスト分子の複雑さのみならず、ゲスト分子と溶媒分子との複雑な相互作用があるからだと考えられる。そこで、本研究では、最も簡単な分子認識であるクラウンエーテルの金属イオン認識の問題に挑戦した。この問題に関しては、実験による研究は数多くなされているが、それらの分子論的描像を明らかにしようと思えばそれだけでは不十分であろう。それを補うには、分子シミュレーションや理論による研究が必要であるが、それらは非常に少ない。分子認識を取り扱う場合、自由エネルギーが分子認識の駆動力となる。分子性液体の統計力学である RISM 理論では溶質の周りの溶媒の分布と溶媒和自由エネルギーを求めることができる。特に最近開発された 3 次元 RISM 理論はタンパク質間の空孔のように限られた空間に閉じこめられた分子の分布を決定する能力を有することが明らかになった。本研究では 3 次元 RISM 理論をクラウンエーテルに適用し、この超分子による金属イオン認識を解明する。

2. 理論

3D-RISM の方程式は溶質-溶媒サイトの全相関関数($h_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})$)と直接相関関数($c_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})$)で、次式のように表される。

$$h_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) = \sum_s \sum_{\gamma'} c_{\gamma'}^{uv}(\mathbf{r}) * (w_{\gamma\gamma'}^{vv}(\mathbf{r}) + \rho_s^v h_{\gamma\gamma'}^{vv}(\mathbf{r})) \quad (1)$$

ここで、上付の u および v はそれぞれ溶質と溶媒を表している。さらに、 $w_{\gamma\gamma'}^{vv}(\mathbf{r}) = \delta(\mathbf{r} - l_{\gamma\gamma'}^{vv})$ はサイト間隔 $l_{\gamma\gamma'}^{vv}$ の溶媒分子の分子内相関関数である。また、 $*$ は畳み込み積分、 ρ^v は溶媒の数密度を表している。溶媒の全相関関数($h_{\gamma\gamma'}^{vv}(\mathbf{r})$)は誘電率を正しく与える RISM 理論である DRISM 理論から得られるものを使用する。

次に、3D-KH closure は次式で与えられる。

$$g_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) = \begin{cases} \exp(d_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})) & \text{for } d_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) \leq 0, \\ 1 + d_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) & \text{for } d_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) > 0, \end{cases} \quad (2)$$

ここで、 $g_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) = h_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) + 1$ は溶質-溶媒サイトにおける分布関数である。

$d_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) = -\beta u_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) + h_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) - c_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r})$ で表される。 $\beta = 1/k_B T$ である。

ポテンシャル関数としては

$$u_{\gamma}^{uv}(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha \in \text{solute}} \left\{ 4\epsilon_{\alpha\gamma} \left[\left(\frac{\sigma_{\alpha\gamma}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\alpha}^u|} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{\alpha\gamma}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\alpha}^u|} \right)^6 \right] + \frac{q_{\alpha}^u q_{\gamma}^v}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\alpha}^u|} \right\} \quad (3)$$

を使用した。式(3)の第一項は Lennard-Jones(L-J)相互作用、第二項は Coulomb 相互作用である。

q_α および q_γ は、サイト α とサイト γ における部分電荷である。 $\epsilon_{\alpha\gamma}$ および $\sigma_{\alpha\gamma}$ はそれぞれサイト α とサイト γ の間におけるエネルギーとサイズのパラメータである。

DRISM 理論から得られる $h_{\gamma\gamma}^{VV}(r)$ を用いて式(1)と式(2)を繰り返し解くことにより、無限希釈における溶質-溶媒サイトの相関関数を得ることができる。

まず、DRISM 理論を用いて塩化リチウム水混合溶液(1M)、塩化カリウム水混合溶液(1M)、塩化マグネシウム(1M)および塩化カルシウム水混合溶液(1M)の計算を行った。水のモデルには SPC/E を採用した。次に、それぞれの塩化物水溶液中の 12-crown-4(12C4)および 18-crown-6(18C6)の計算を 3D-RISM/KH 理論を用いて計算を行った。ここで、クラウンエーテルの構造は Gaussian03 を用いて B3LYP/6-31+G(d)レベルで構造最適化したものを用いた。

3. 結果と考察

12-crown-4 の金属イオン認識

3D-RISM/KH 計算の結果、 Li^+ および Mg^{2+} は 12C4 が持つ環の中心に入り込み、認識されることが明らかとなった。一方、 K^+ および Ca^{2+} は 12C4 の環の中心に入り込むことができず、認識されない。これらの結果から 12C4 の金属イオン認識ではイオンサイズおよび電荷の大きさが依存する 3 つの要因があることが考えられた。1 つ目は、12C4 と金属イオンとの静電的な安定化。2 つ目は、12C4 と金属イオンの反発で、イオンサイズが小さくなることによって反発も小さくなる。3 つ目は、イオンに水和している水分子および 12C4 と相互作用している水分子の脱水和にともなう自由エネルギーである。 K^+ の場合は、環に対してイオンサイズがあまりに大きく、12C4 と K^+ の反発が大きいため認識されない。一方、 Li^+ および Mg^{2+} の場合は、環に対してイオンサイズが十分に小さく、脱水和にともなう自由エネルギー損失を補うことができるため認識される。しかし、 Ca^{2+} の場合は脱水和にともなう自由エネルギーの損失が大きいため 12C4 に認識されない。つまり、水溶液中のイオンの認識の問題が単に裸のイオンのサイズだけに依存していないことを意味している。したがって、このような金属イオン認識の問題ではイオンの周りの水和構造が大きく影響を与えている可能性が示唆された。

18-crown-6 の金属イオン認識

Li^+ , K^+ , Mg^{2+} および Ca^{2+} すべてが 18C6 に認識された。 K^+ は 18C6 が持つ穴の中心に分布が見られた。このことは 18C6 の持つ穴と K^+ のサイズがほぼ一致していることを表している。一方、 Li^+ , Mg^{2+} および Ca^{2+} の系では 18C6 が持つ穴に対してドーナツ状に金属イオンの分布が見られた。このことは 18C6 が持つ穴に対して金属イオンのサイズが小さいことを表している。今回の計算では、環の自由度を固定しているため金属イオンの錯形成は表面電荷が大きい金属イオンの順に安定になっている。しかし、実験から求められた錯形成定数を見ると穴のサイズとイオンのサイズがほとんど同じである K^+ が最安定である。このことは、穴に対してイオンサイズが小さい Li^+ , Mg^{2+} および Ca^{2+} では金属イオンのサイズと穴のサイズが一致するような歪んだコンフォメーションとり、環の構造が K^+ の場合の平面構造よりエネルギー的に不利になるからである。したがって、定量的な錯形成を議論するためには各溶液に対して最安定構造を求め、錯形成定数などを議論する必要があると思われる。

人間の体内では分子認識が当たり前のように行われている。例えば、血液中に存在するヘモグロピンは酸素だけを選んで運搬することが知られている。さらに、薬、ホルモン、酵素およびイオンチャンネルの働きも分子認識を語らずして理解することはできないであろう。このような生体内反応を理解するためには分子認識のメカニズムを理解することが極めて重要である。分子認識に関する理論的研究は非常に少なく、特に、統計力学的研究は皆無に近い。本研究では、液体の統計力学に基づきクラウンエーテルの金属イオン認識の問題に初めて挑戦した。分子認識を取り扱う場合、自由エネルギーが分子認識の駆動力となる。分子性液体の統計力学である RISM 理論では溶質の周りの溶媒の分布と溶媒と自由エネルギーを求めることができる。特に最近開発された 3 次元 RISM 理論はタンパク質間の空孔のように限られた空間に閉じこめられた分子の分布を決定する能力を有することが明らかになっている。本研究ではこの 3 次元 RISM 理論をクラウンエーテルに適用し、この超分子による金属イオン認識を解明する。本論文の主要部分はふたつのクラウンエーテル (12-crown-4 および 18-crown-6) による 1 価および 2 価の金属イオンの認識にあてられている。

12-crown-4 の金属イオン認識

3次元 RISM 計算の結果、 Li^+ および Mg^{2+} は 12C4 が持つ環の中心に入り込み、認識されることが明らかとなった。一方、 K^+ および Ca^{2+} は 12C4 の環の中心に入り込むことができず、認識されない。これらの結果の解析から 12C4 の金属イオン認識を決定する要因としてイオンサイズおよび電荷の大きさが関与する 3 つを挙げている。第一は、12C4 と金属イオンとの静電的な安定化。第二は、12C4 と金属イオンの反発で、イオンサイズが小さくなることによって反発も小さくなる。第三は、イオンに水和している水分子および 12C4 と相互作用している水分子の脱水和にともなう自由エネルギーである。 K^+ の場合は、環に対してイオンサイズがあまりに大きく、12C4 と K^+ の反発が大きいため認識されない。一方、 Li^+ および Mg^{2+} の場合は、環に対してイオンサイズが十分に小さく、脱水和にともなう自由エネルギー損失を補うことができるため認識される。しかし、 Ca^{2+} の場合は脱水和にともなう自由エネルギーの損失が大きいため 12C4 に認識されない。つまり、水溶液中のイオンの認識の問題が単に裸のイオンのサイズだけに依存していないことを意味している。このことから金属イオン認識の問題ではイオンの周りの水和構造が大きく影響を与えていると結論している。

18-crown-6 の金属イオン認識

18C6 に対しては Li^+ , K^+ , Mg^{2+} および Ca^{2+} すべてが認識されたが、認識のされかたは各イオン種によって様々に異なっている。 K^+ は 18C6 が持つ穴の中心に分布が見られた。これは 18C6 の持つ穴と K^+ のサイズがほぼ一致していることの結果である。一方、 Li^+ , Mg^{2+} および Ca^{2+} の系では 18C6 が持つ穴に対してドーナツ状に金属イオンの分布が見られた。このことは 18C6 が持つ穴に対して金属イオンのサイズが小さいことを表している。今回の計算では、環の自由度を固定しているため金属イオンの錯形成は表面電荷が大きい金属イオンの順に安定になっている。しかし、実験から求められた錯形成定数を見ると穴のサイズとイオンのサイズがほとんど同じである K^+ が最安定である。このことは、穴に対してイオンサイズが小さい Li^+ , Mg^{2+} および Ca^{2+} では金属イオンのサイズと穴のサイズが一致するような歪んだコンフォメーションをとり、環の構造が K^+ の場合の平面構造よりエネルギー的に不利になるからである。このことから、定量的な錯形成を議論するためには各溶液に対して最安定構造を求め、錯形成定数などを議論する必要があると今後の研究方向を示唆している。

以上のように、本論文はクラウンエーテルによるイオン認識機構を初めて統計力学的に解析したものであり、超分子による分子認識の解明に新たな理論的可能性をもたらした。このことにより本論文は本学の博士号にふさわしいものと判断する。