

特集 水と高分子

高分子と水に関する分子動力学シミュレーション

Molecular Dynamics Simulation of Water in Polymers

玉井良則*・福田光完**

Yoshinori TAMAI* and Mitsuhiro FUKUDA**

Department of Applied Physics, Graduate School of Engineering, University of Fukui*

Material Science Laboratory, Hyogo University of Teacher Education**

E-mail: tamai@u-fukui.ac.jp*

mifukuda@hyogo-u.ac.jp**

分子動力学シミュレーションは、分子凝集体の熱力学量や時間依存性に関する種々の物理量を原子レベルから得られるという点で、他の実験方法とは違った魅力がある。ここでは、水および高分子水溶液について、水素結合の構造とダイナミクスに焦点を当て、高分子と水との相互作用に関する最近の成果を展望する。

Abstract: Recent development of molecular dynamics simulation of water in polymers has been presented. The advantages of the MD simulation in analyzing the water mobility, reorientational relaxation near the polymer chain are mainly discussed. Topics of water models, peculiar structure in the narrow space and also the hydrophobic interaction in the atomic level are also presented.

Keywords: Molecular Dynamics Simulation / Water / Polymer / Hydrogen Bond / Hydrophobic Interaction

1. はじめに

1970年代はじめ、RahmanとStillingerによる一連の水の分子動力学(MD)シミュレーションは、多くの科学者にMDシミュレーションという手法の将来性を示した¹⁾。水の物性を水1分子レベルに注目した動的挙動から知るといってまさに液体物性研究のブレークスルーであったといえる。その後、1970年代終わりには真空中のトリプシンインヒビター(BPTI)に対してMDシミュレーションが応用された²⁾。水分子との相互作用を含めたタンパク質分子に対するシミュレーションが望まれる中で、水中のヒトリゾチームに対して満足できる結果が報告されたのは1991年である³⁾。現在に至るまでタンパク質研究においてMDシミュレーションは、最も重要な手法として認知され発展している。一方、合成高分子に対しても高分子ゲルや水溶性高分子の研究は進展するが、MDシミュレーションが応用されるようになったのは比較的最近である。驚異的な計算機能力の進歩により、ようやく合成高分子についても満足な規模でMDシミュレーションが可能になっているが、現段階ではタンパク質に比較するとまだまだ研究例は少ない。今後多くの重要な研

究がこの分野でも進展すると期待できる。

本稿では、水分子モデルと水の凝集構造についての話題を示した後、水媒体中にある高分子の理論的背景とMDシミュレーションについて、最新の研究事情を含めて述べる。

2. 水のモデルと水の凝集構造

水は常に分子シミュレーションのターゲットであった。それは水の物性が如何に重要で、多くの物理化学研究者を魅了しているかの表れでもある。しかし、現実に氷、液体水、超臨界水という種々の凝集構造の物性を再現しようとする、一つのモデルでは対応できない。そこで研究目的に応じて数多くのモデルが開発されている^{4)~6)}。図1に代表的な水分子モデルの構造を示す。Lennard-Jones(LJ)相互作用点を酸素原子上にのみ配するのは各モデルに共通であるが、点電荷の配置の仕方が異なる。(a)は図の各原子の位置に点電荷を配する。(b)は負の点電荷の位置をH-O-H角の二等分線上にずらして配する。(c)は負の点電荷を2つの孤立電子対の位置に配する(四面体型)。相互作用点はLJ相互作用を含めて、それぞれ3, 4, 5点となる。このほか、6点モデル等の特殊な構造のモ



玉井良則 Yoshinori TAMAI

福井大学大学院工学研究科物理工学専攻
[910-8507] 福井市文京3-9-1
准教授, 博士(工学).
専門は計算科学, 高分子物理化学.

(写真左)

福田光完 Mitsuhiro FUKUDA

兵庫教育大学大学院自然・生活教育学系
[673-1494] 加東市下久米942-1
教授, 工学博士.
専門は計算科学, 高分子物理化学.

(写真右)

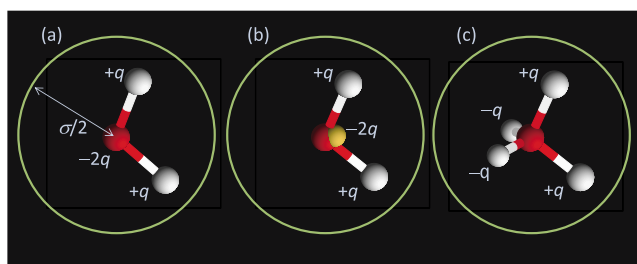
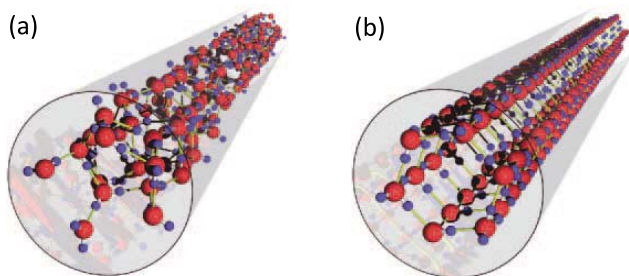


図1 代表的な水分子モデル。(a) 3点モデル, (b) 4点モデル, (c) 5点モデル。ファンデルワールス半径を円で示す



H. Tanaka, K. Koga: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 1621 (2006)
(日本化学会より転載許可を得て転載)

図2 単層カーボンナノチューブ中における準一次元氷の生成⁸⁾。(a) 液体状態, (b) 固体状態 (一次元氷)

デルもある。

合成高分子のMDシミュレーションでは、TIP4PとSPC/Eが比較よく用いられている。TIP4Pは1983年にJorgensenが提出した4点モデル(図1b)であり、比較的バランスが良い。双極子モーメントが小さく、拡散係数の計算値が大きくなるが、複雑な多形を示す氷の相図を定性的に再現する。ただし、液体密度が最大となる温度や融点が低温側にシフトする。TIP5P(図1c)はこの点が大きく改善されるが⁴⁾、まだ利用する研究者は少ないようである。SPC/EはBerendsenが1987年に提出した3点モデル(図1a)である。水をはじめとする極性分子は凝集状態で誘起分極を生じ、協同的に分子間相互作用を強め合う。SPC/Eはこの効果を有効的に二体ポテンシャルに取り入れたモデルであり、部分電荷が大きくなっている。3点モデルであるため使いやすく、誘電率や拡散係数など液体物性も実験値によく合う。しかし、氷の相図を再現できず、固相の計算には向かない。

水のMDシミュレーションでは一般に、分子内自由度は固定し、点電荷の大きさも固定されている。しかし、現実には、密度や周りの媒体の極性、さらには、分子の配向などによっても、誘起分極の程度が異なってくる。これは多体相互作用であり、二体ポテンシャルでは厳密に取り扱うことはできない。そこで、電荷のゆらぎを導入したモデル(TIP4P-FQ等)や分極可能なガウス型電荷分布を仮定したモデル(GCPM等)が開発されている⁷⁾。計算時間がかかる欠点はあるが、

密度揺らぎが大きい超臨界状態や混合溶媒系のシミュレーションにおいて、今後主流となる可能性は高い。この他、斥力項の関数形、量子効果、長距離力の取り扱いによる影響などについて検討されているが、詳細については総説^{4)~6)}を参照されたい。

最近水分子の作る集合体の中で特に注目されているのは、過冷却水に関して液-液相転移、ナノ空間に閉じ込められた水の構造と相挙動である。特にカーボンナノチューブ内の水については、チューブの直径と温度に依存して変化する水の構造を田中・甲賀が詳しく報告している^{8), 9)}。準一次元氷の生成の例を図2で紹介する。

3. 高分子の水和と疎水性相互作用

高分子と水に関して、これまで多くのシミュレーションが報告されている。高分子中における少量の水の挙動については、水の溶解-拡散挙動やクラスタリング、水による可塑化効果などが研究されている^{10)~15)}。一方、親水性高分子の水溶液やヒドロゲルなど、水を多く含む系については、高分子の水和構造や相分離に関して研究が進められている^{16)~21)}。ここでは、おもに温度応答性高分子の水和に関して、タンパク質との関連性も交えて述べる。

温度応答性ゲルは、低温では膨潤しているが、ある温度以上で急激に収縮(体積相転移)する²²⁾。これは、ゲルを構成する高分子の水溶液が下限臨界共溶温度(LCST)をもち、臨界温度 T_c 以上の高温で相分離するためである。この現象は「水の構造化」と関係があり、「疎水効果」あるいは「疎水性相互作用」によって説明される。

希ガスやメタンなどの球状の疎水分子が水に溶解すると、水分子が溶質を取り囲むようにかご状の水素結合ネットワークを形成し、水分子の配向エントロピーが減少する。これを水の構造化という。図3aに示すように、水中の2分子が離れて存在するよりも、会合しているほうが疎水分子の影響を受ける水分子数が減少する。それに伴い、系全体のエントロピー S が増加し、自由エネルギー $F(=U-TS)$ が減少する。したがって、会合体形成により系は安定化する。これが疎水性相互作用である²³⁾。これまでに、希ガスやメタンなどの低分子水溶液を対象として多くのMDシミュレーションが行われ、疎水性相互作用の物理化学的な理解が進められてきた。さらに、水分子の籠状の構造にメタンや二酸化炭素などの疎水分子が包接された結晶(クラスレート/ヒドレート)についても、多くのシミュレーションが行われている⁸⁾。ヒドレートは疎水性相互作用を証明する究極の形であるとも言える。

さて、LCSTをもつ高分子水溶液について、混合した状態を始状態、相分離(会合)した状態を終状態として、自由エネルギー変化を考えると、

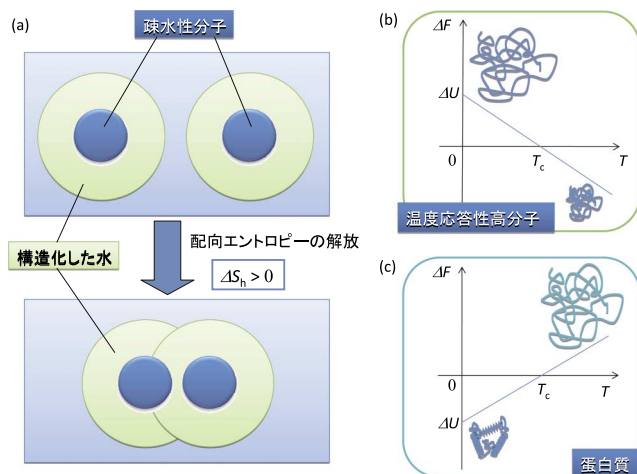


図3 疎水性相互作用の模式図，および，凝集に伴う自由エネルギー変化の温度依存性

$$\Delta F = \Delta U - T\Delta S \quad (1)$$

と表される。ここで， ΔU はポテンシャルエネルギー変化， ΔS はエントロピー変化であり，分子の混合，鎖の立体配座，および疎水性相互作用に基づくエントロピー変化の和として $\Delta S = \Delta S_{\text{mix}} + \Delta S_{\text{conf}} + \Delta S_h$ と表わされる。会合体形成により一般に $\Delta S_{\text{mix}} < 0$ となる。また，高分子主鎖の立体配座は相分離前後でもランダムであり $\Delta S_{\text{conf}} \approx 0$ であるとみなせる。一方，LCSTをもつ高分子は親水基とともに大きな疎水基をもっており，疎水性相互作用により $\Delta S_h \gg 0$ である。相分離に伴う脱水和により $\Delta U > 0$ であるが，疎水効果が十分に強ければ $\Delta S > 0$ となって，ある温度以上では $\Delta F < 0$ となり，相分離した方が安定となる(図3b)。

タンパク質では天然構造への折り畳み²⁴⁾の過程において配座エントロピーが大きく減少し $\Delta S_{\text{conf}} \ll 0$ となる(天然構造では主鎖二面角の自由度が極めて少数であるため)。天然構造では α ヘリックスや β シートなどの安定な二次構造が形成されるため， $\Delta U < 0$ であるが，配座エントロピーの大幅な減少を補いきれない。しかし，疎水ドメインが凝集することにより水分子の配向エントロピーが解放され $\Delta S_h \gg 0$ となるため，結果として $\Delta F < 0$ となり，自発的なフォールディングが生ずる。ここでも，疎水効果が重要な役割を果たしている。なお，高温相分離を示す温度応答性高分子とは異なり，タンパク質の場合は $\Delta S < 0$ であるため， ΔF の温度に対する傾きは正となり，高温ではランダムコイルの方が安定である(図3c)。

4. 水素結合の構造とダイナミクス

以上の熱力学的な考察からわかるように，温度応答性高分子の相分離やタンパク質の折り畳みを理解するためには，高分子鎖のみに着目していても何もわからない。高分子と水との相互作用が本質的に重要であり，水と高分子が形成する水素結合ネットワークの構造と

そのダイナミクスを丹念に調べる必要がある。MDシミュレーションはこの目的に最適な手法のひとつである。個々の原子を相互作用点とするシミュレーションにより，静的な諸量として，水素結合の数分布と規則性(正四面体構造からのずれ)，水分子の配位数と空間分布などが，また，動的な諸量として，水分子の配向緩和時間とその分布，並進拡散係数，水素結合の持続時間と寿命などが計算できる。しかも，これらの諸量を，親水基の第一配位圏のみに限定するなど，ピンポイントで観測できるところが強みである。また，各種スペクトルを計算することにより，分光実験との対比も容易である。

筆者らは，ポリビニルアルコール(PVA)，ポリビニルメチルエーテル(PVME)，ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド(PNIPAM)の水溶液に対してMDシミュレーションを行った^{16), 17)}。水分子を，(a)高分子の親水基の第一配位圏，(b)疎水基の第一配位圏，および，(c)それらの外側のバルク領域に分割し，それぞれの領域で各種物理量を計算した。疎水領域における水一分子あたりの水素結合数分布は $n_{\text{HB}} = 4$ にピークがあり，純水中における分布に近い。300 Kにおける水の平均水素結合数は，純水中の3.5に対して，疎水領域では3.3である。この領域にある水分子は疎水基に配位しているため，水の配位数が純水中よりも少ないことを考慮すれば，疎水基の周囲でより安定な水-水間の水素結合が形成されているといえる。しかし，その安定化の度合いはごくわずかである。よく言われるような氷状の明瞭な構造は見えない。

各領域における水分子の配向緩和を調べてみると，疎水領域で水分子の再配向が強く抑制されていることが確認され，配向エントロピーの低下が示唆された。ただし，親水領域では，疎水領域以上に再配向が強く抑制されていた。希ガスやメタンなどの球対称分子の水和と違って，複雑な分子構造をもった高分子の水和は単に疎水効果では説明できず，高分子鎖の存在自体が水のエントロピー減少に寄与しているという見方もできる。最近，タンパク質のフォールディングに伴う水のエントロピー増加を，「水の構造化」の概念を用いずに，会合による水の並進エントロピーの解放(高分子鎖の水に対する排除体積の減少と対応している)によって定量的に説明できるという理論モデルも提案されており²⁵⁾，その関連性は非常に興味深い。

5. 体積相転移のメカニズム

解放されるエントロピーの起源については再考の余地があるが，式(1)の ΔS_h を高分子鎖の収縮，会合に伴い解放される水のエントロピーと解釈すれば，体積相転移を自然に説明することができる。一方，高温における相分離や体積相転移のメカニズムとして別の考え方もできる。低温では親水基に水分子が結合し(結合水)，高分子鎖が“水分子の衣を着た”状態となっ

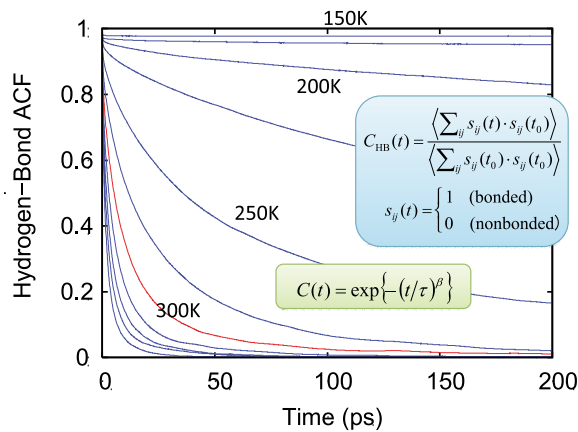


図4 PNIPAM水溶液(50 wt%)中における高分子-水間の水素結合相関関数²⁶⁾。25 K毎の各温度において計算

て相溶しているが、高温では水分子がはがれて鎖が疎水的となるために相分離が生ずるといものである。水は高分子の親水基と水素結合するので、後者の考え方は、主に親水基のエネルギー的な相互作用に着目した考え方といえる。

高温相分離を示すPNIPAM水溶液について、シミュレーションにより高分子-水間の水素結合数の温度依存性を調べてみると、温度上昇とともに水素結合数は減少するが、ある温度において急激に水素結合数が減少するようなことはなかった¹⁶⁾。分子間相互作用の観点からも、わずかな温度変化で水素結合の安定性が大きく変化することは考えにくい。また、水素結合相関関数 $C_{HB}(t)$ (図4)の緩和時間として水素結合の寿命を求めると、数十ピコ秒程度となり、高分子鎖が“水分子の衣を着た”というには短すぎる。PNIPAMの体積相転移のメカニズムとしては、エネルギー的な相互作用よりも、エントロピー項が重要であることが示唆される。一方、同様にLCSTを持つポリエチレンオキシド(PEO)に関しては、エンタルピー項がより重要であるというシミュレーション結果が報告されている²⁰⁾。疎水基の大きさや親水基の極性などの微妙なバランスにより、異なるメカニズムが働いていることが考えられる。

水素結合相関関数の解析からは水素結合ネットワークの別の側面も見えてくる。図4において $C_{HB}(t)$ は拡張指数型となり、例えば300 Kでは $\beta = 0.57$ である。これは、広いタイムスケールにわたる多数の緩和成分を持つことを意味しており、集団運動性を反映したものである¹⁸⁾。体積相転移のメカニズムとして疎水性相互作用が重要な役割を果たしていると言えるが、これに加えて、水分子と比べて何桁も長い緩和時間をもつ高分子鎖の存在、および、集団運動性を持つ水分子が、高分子鎖の網目によって区分化されることにより受ける影響も考慮する必要がある。

6. おわりに

高分子と水に関するシミュレーションについて、特に、疎水性相互作用の観点から概観してきた。今後残された課題としては、相分離過程をMDシミュレーションで直接再現することがあげられる。タンパク質の折り畳みを再現するのと同様に重要なテーマである。散逸粒子動力学(DPD)²⁷⁾などの粗視化モデルを用いれば相分離を再現することは可能であるが、あまりにも多くの要素をごく少数のパラメータに織り込んでしまうため、本当のことがわかったとはいえない。現状では、空間スケールとタイムスケールの問題が大きな壁として立ちはだかっているが、水という非常に小さな分子の水素結合ネットワークの構造とゆらぎが本質であるなら、やはり、アトミスティックシミュレーションが必須であろう。体積相転移など、水和環境が時間-空間的にドラスティックに変化する系では、誘起分極の寄与を取り入れたモデルも考慮する必要がある。

文 献

- 1) A. Rahman and F. H. Stillinger: *J. Chem. Phys.*, **57**, 1281 (1972)
- 2) J. A. McCammon, B. R. Gelin, and M. Karplus: *Nature*, **267**, 585 (1977)
- 3) 斎藤 稔, 科学: **61**, 822 (1991)
- 4) W. L. Jorgensen and J. Tirado-Rives: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 6665 (2005)
- 5) B. Guillot: *J. Mol. Liquids*, **101**, 219 (2002)
- 6) M. Chaplin: <http://www.lsbu.ac.uk/water/>
- 7) D. Elking, T. Darden, and R. J. Woods: *J. Comput. Chem.*, **28**, 1261 (2007)
- 8) H. Tanaka and K. Koga: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 1621 (2006)
- 9) D. Takaiwa, H. Tanaka, and K. Koga: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **105**, 39 (2008)
- 10) 福田光完, 玉井良則: 高分子, **53**, 258 (2004)
- 11) M. Fukuda: *J. Chem. Phys.*, **109**, 6476 (1998)
- 12) S. Goudeau, M. Charlot, and F. Müller-Plathe: *J. Phys. Chem. B*, **108**, 18779 (2004)
- 13) E. Kucukpinar and P. Douruker: *Polymer*, **45**, 3555 (2004)
- 14) S. Pal, H. Weiss, H. Keller, and F. Müller-Plathe: *Langmuir*, **21**, 3699 (2005)
- 15) G. Marque, S. Neyertz, J. Verdu, V. Prunier, and D. Brown: *Macromolecules*, **41**, 3349 (2008)
- 16) Y. Tamai, H. Tanaka, and K. Nakanishi: *Macromolecules*, **29**, 6750 (1996)
- 17) Y. Tamai, H. Tanaka, and K. Nakanishi: *Macromolecules*, **29**, 6761 (1996)
- 18) Y. Tamai and H. Tanaka: *Phys. Rev. E.*, **59**, 5647 (1999)
- 19) O. Borodin, D. Bedrov, and G. D. Smith: *J. Phys. Chem. B*, **106**, 5194 (2002)
- 20) G. D. Smith and D. Bedrov: *J. Phys. Chem. B*, **107**, 3095 (2003)
- 21) O. Borodin and G. D. Smith: *J. Phys. Chem. B*, **107**, 6801 (2003)
- 22) T. Tanaka: “ゲルと生命—田中豊—英文論文選集”, 東京大学出版, 2002
- 23) B. Widom, P. Bhimalapuram, and K. Koga: *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **5**, 3085 (2003)
- 24) R. H. Pain: “Mechanisms of Protein Folding”, 2nd ed., Oxford University Press, 2000
- 25) 木下正弘, 原野雄一: 生物物理, **46**, 214 (2006)
- 26) Y. Tamai: unpublished.
- 27) R. D. Groot: *J. Chem. Phys.*, **118**, 11265 (2003)