

分子力場の基本と歴史的な背景、そして分子設計への応用

中田吉郎

群馬大学工学部工学基礎 II

前橋市荒牧町 4-2

E-mail: nakata@aramaki.gunma-u.ac.jp

(論文受付日 July 3, 2009 ; 公開日 July 17, 2009)

要旨: 分子力場計算は、医薬分子のような有機化合物からタンパク質のような巨大分子に対し、それらの分子の立体構造の推定、構造に基づいた機能の理解、そして新しい分子の創出を目指した分子設計を行う上で、現在では必須かつ有用な基本的方法になっている。そこで、分子力場計算法の概要とその発展の歴史を振り返ってみた。次に具体的な例として、筆者のこれまで研究してきた内容を用いてその応用面を解説した。本稿は第 285 回 C B I 研究講演会 (2008 年 5 月 30 日) で行った講演の要旨をもとに若干の修正を行ったものである。

キーワード: 分子力場、量子化学計算、分子動力学計算、分子模型、ドキシソルビシン、コンフォメーション解析、インターカレート、ベンゾ[a]ピレン、アルキル化反応

1. 歴史的背景

1.1 分子モデリング

化学者は、分子模型を組み立てそれをよく眺めて観察し、分子が持つさまざまな性質や特徴を理解することを行っている。これは分子モデリングという考え方である。

分子模型をはじめて作ったのはホフマンで、1860 年に講演会で用いた[1]。ホフマンはクロッキーの木球に穴を開け、棒を差し込み大きな分子模型を作った (ball-and-stick model)。しかしメタンを平面型であるなどの間違いがあった。このとき用いた元素の色は現在も用いられている (Hofmann's colour scheme)。

分子模型の有用性をはじめて示したのはファントホッフ[2]である。1874年に厚紙を用いて正四面体の部品を作り、それらを組み合わせてエタン、エチレン、アセチレンの分子の三次元モデルを作り上げた。そして炭素骨格からなる有機分子が三次元的な正四面体構造を持つことを示し、分子の形や性質、特に立体的な性質を説明す

るのに有用であることを明らかにした。

その後、空間充填模型も開発され (space filling model)、分子模型で立体障害の大きさを見積もることもできるようになった。

分子模型を用いた研究で、もっとも重要で意味のある成果としてはワトソンとクリックによる「DNAの二重らせん構造」の発見がある。現在では、コンピュータによる分子構造の表示が簡単に出来るようになったので、分子模型の代わりとして用いられるようになってきている。

1.2 分子力場計算の歴史

分子力場計算の基本的な考え方は 1930 年に D.H.Andrews[3]が述べているが、実際の問題に対して適応されたのは 1946 年になってからである。F.H.Westheimer ら[4]は、分子の電子と原子核の運動を分けて考える Born-Oppenheimer 近似による経験的力場を用いた分子内エネルギー計算により、ビフェニルの分子内回転を手計算で行い安定構造を推定した。その後、コンピュータの出現によりコンピュータを用いた分子モデリングがで

きるようになった。1961 年に J.B.Hendrickson[5] が初めて電子計算機を導入してシクロヘキサンの構造を研究し、1965 年に K.B.Wiberg[6] が Steepest Descent Method という極小化法を利用して構造の最適化を行った。ここで分子力場計算法の骨格が成立した。

その後、1963 年に P. DeSantis[7] らによって高分子化合物の構造研究に、1965 年に D. A. Brant[8] らによって Dipeptide の構造研究に用いられ、適用範囲が拡大した。さらに 1971 年には N. L. Allinger[9] によって低分子有機化合物の精密解析に用いられ、その有用性が認められた。

1980 年の Science 誌[10]には、“古典的原子—原子ポテンシャルによって分子をモデル化する技術が電子計算機の発達に伴って実用化され、炭化水素からタンパク質に至るまでの広範囲な種類の分子構造を高い精度を持って再現または予言することができるようになった。”という記事が載せられた。この時点でほぼ分子力場計算法が確立されたと言える。

その後は、力場関数やパラメータの改良による精度の向上、溶媒の影響を考慮した力場計算などが試みられている。また計算機の能力の発展に伴い、分子力学計算法をもとにした分子動力学計算法が実用段階になっている。この方法を用いると、分子や系の温度や圧力による構造変化をシミュレートすることが可能であるので、現在はこの計算法が主流となっている。

2. 分子力場計算法とは

分子力場計算法は、そのほかに分子力学法、立体配座エネルギー計算法、MM法（英語では Molecular Mechanics Method と呼ばれる）などの言い方がある。

この方法は、分子の構造に関する経験的な概念を数学的に精密化したもので、分子模型よりもはるかに優れた道具として広く用いられている。原理は非常に単純であって、分子内力場を古典力学的ポテンシャル関数の組み合わせによって表現する。その関数を用いて分子の立体構造に対するポテンシャルエネルギーを求め、そのエネルギーを極小化することによって安定構造を求める方法である。

分子力学の立場は、電子の運動と原子核の運動とを分離しようとする Born-Oppenheimer の近似に基づく。原子核の相対位置を記述する適切な変数を選んで、位置エネルギーをそれらの関数とし

て表すとき、この関数をポテンシャル関数と言う。

分子を原子核という粒子の集合体とみなすことができるならば、対ポテンシャル (Pair Potential) の考え方を適用することができる。対ポテンシャル法においては N 個の原子核からなる分子の全ポテンシャルエネルギー V を個々の原子対 $i j$ の間に働く力 E_{ij} の和に等しいと考える。

$$V = \sum_{i < j}^{m(n-1)/2} E_{ij} \quad (1)$$

しかし分子の場合には特定の原子対の間に結合が存在するので、 E_{ij} は粒子対 $i j$ の距離 r だけに依存する簡単な関数では表現できない。そこで分子内の原子対を、その間に介在する結合の数によって 4 つのタイプに分類して扱うことが一般的である。このようにすると、分子内力場を表現するためには次のような式になる。

$$V = \sum_{i < j} E_{ij}(r) + \sum_{i < j, k} E_{ijk}(\theta) + \sum_{i < j, k, l} E_{ijkl}(\phi) + \sum_{i < j} E_{ij}(d) \quad (2)$$

3. 分子力場計算法の詳細

3.1 原子タイプ

分子力場計算法では量子化学計算とは異なり、同じ元素でも電子状態によって構造が異なるので、原子タイプを別にしなければならない。原子タイプは多ければ多いほど良い結果が得られるはずであるが、プログラムの方が複雑になるのであまり多くを使うのは得策でない。普通、一般的な有機化合物を扱う場合は 20 ~ 30 種ぐらいの原子タイプが用いられている。

3.2 エネルギー極小化

関数の極小化法は、大きく分けて二つある。一つは傾斜法であり、後一つは探索法である。傾斜法には最大傾斜法、Newton-Raphson 法、Fletcher-Reeves 法などがあるが、分子力場計算では最大傾斜法と Newton-Raphson 法以外はほとんど使われない。探索法である Simplex 法も用いられたことがある。

3.3 ポテンシャル関数とパラメータ

分子内力場を計算するためのポテンシャル関数は研究者によって若干異なるが、基本的な関数は次のようなものが使われている。

式(2)における第一項は結合の伸び縮みに関する項で、式(3)のような単振動として近似できる。

$$E_{ij}(r) = k_r(r - r_0)^2 \quad (3)$$

第二項は原子価の変角に関する項で、式(4)のような単振動として近似できる。

$$E_{ijk}(\theta) = k_\theta(\theta - \theta_0)^2 \quad (4)$$

第三項は結合の回転エネルギーに相当し、次のような関数形で表す。

$$E_{ijkl}(\phi) = V_1(1 + \cos \phi) + V_2(1 - \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi) \quad (5)$$

最後の項は、孤立した2原子間の相互作用を記述するために用いられるファンデルワールス力と静電相互作用力が使われる。

$$E_{ij}(d) = \frac{a}{d^{12}} - \frac{b}{d^6} + \frac{\delta_i \delta_j}{\epsilon d_{ij}} \quad (6)$$

分子力場計算法では原子タイプやその組み合わせにより、上で示したポテンシャル関数の中に現れるパラメータ (k_r , k_θ , V_1 , V_2 , V_3 , a , b) の値が必要である。

それぞれのプログラムに用意されているパラメータ以外のパラメータが必要となった場合、とるべき処置は次のような方法がある。

- 1) パラメータ文献集より必要な値を見つける。
- 2) Hopfinger のパラメータ推定法により値を求める。
- 3) パラメータを実験データを用いて本格的に計算する。
- 4) パラメータを量子化学計算により求める。

3.4 分子力場計算法の特徴と欠点

分子力場計算法の特徴や欠点をまとめてみると次のようになる。

- 1) 分子力場計算の精度は、C—C結合長で0.01Å、C—C—C結合角で0.1度程度と物理的手段による実験値に匹敵する。また水素原子核の位置に関する精密な情報を得ることができる。
- 2) 力の種類により変形の割合(強さ)が異なる。

変角とねじれは容易であるが、伸び縮みは力が強いので変形は容易ではない。

- 3) 量子化学計算 (CNDO/2法, Ab initio法など) に比べるとはるかに短時間で計算が行なえるので、特に大きな分子に対して有利である。
- 4) 分子力場計算には2つの流れがあったが、現在は計算機の能力の発展によりほぼ融合されている。一つはAllingerらによるMM2に代表される比較的精密な分子力場計算である。もう一つは鎖状高分子の配座解析において、結合長と結合角を固定した比較的単純な力場が用いられていたが、現在はあまり見受けられない。
- 5) 多くのパラメータを使い任意性があるので、プログラムシステムによりパラメータが異なり、したがって結果も若干異なることがある。

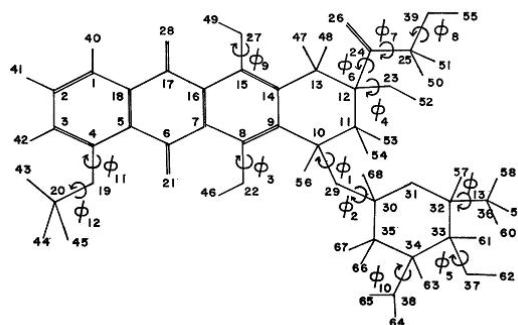
4. 分子設計への応用例1

具体的な計算例として、分子内に回転可能な結合軸が多数あり種々のコンフォメーションを取りうる分子の安定構造を推定する計算の結果と、分子力場計算を分子間の相互作用計算に応用して複合体の構造を推定する計算の結果を示す。

4.1 ドキソルビシンのコンフォメーション解析

ドキソルビシンは図1に示されるようなアントラサイクリン系の構造をしている。この分子の立体構造はその時点ではまだ決まっていなかったため、構造の近いダウノマイシンのX線解析の結果を基にコンフォメーション解析を行った[11]。この分子には図1に示すように、13ヶ所回転可能な結合 ($\phi_1 \sim \phi_{13}$) がある。

図1 Doxorubicin の分子構造



その中でこの分子の糖部分の配置を決める内部回転角 ϕ_1 、 ϕ_2 に関する解析結果を示したものが図2である。この図から安定な構造AとBの2カ所が存在することが判った。そのうちの一つであるAがダウノマイシンの構造と同じであった。

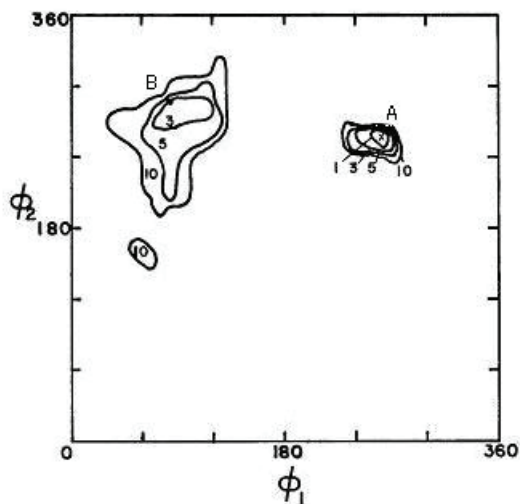


図2 Doxorubicin のコンフォメーション地図
等高線の単位は Kcal/mol.

4.2 薬剤分子のDNAへの挿入過程のシミュレーション

DNA分子の構造を変化させる物質（DNA損傷物質）の中でインターカレート剤と呼ばれる物質は、DNAと物理的に親和することによりDNAの構造を変化させる。1961年 Lerman[12]によって Acridines とDNAの相互作用により核酸が物理的変化を起こすことが見出された。そこで Lerman は図3のようなモデルを提出した。その後 X線解析[13]によりこのモデルが証明された。

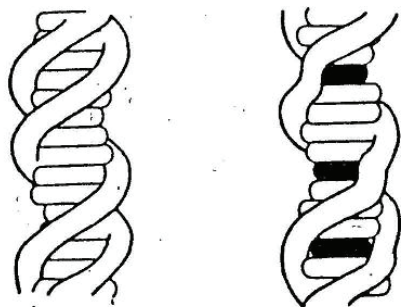


図3 Lerman モデル

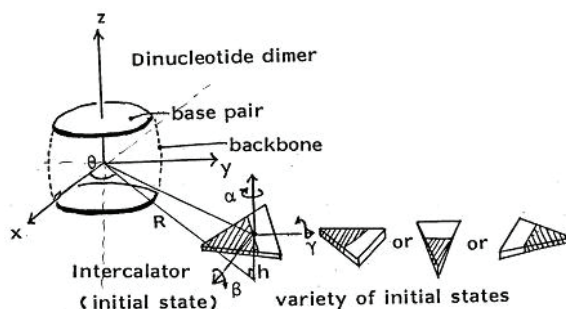


図4 分子間相互配置座標

そこで図4のような分子間相互配置座標を用いて、分子間相互作用エネルギーを求め、様々な配置の中で最も低いエネルギーを取る配置を複合体の構造と考えシミュレーションを行った[14]。まずアントラサイクリン平面を塩基対平面に平行で、open-DNAの塩基対の中間に位置するように配置し、両分子間の距離をRとし出発点とする。そしてRを少しずつ小さくし両分子を近づけ、R、 θ 、h、 α 、 β 、 γ の6変数で Energy Minimization を行い、また近づけるといふ方法を使用した。この結果、最も安定な複合体として図5に示すような構造を得た。のちにこの構造は Quigley ら [15] によって得られた d(CpGpTpApCpG) dimer daunomycin complex の構造と非常に近いことがわかった。

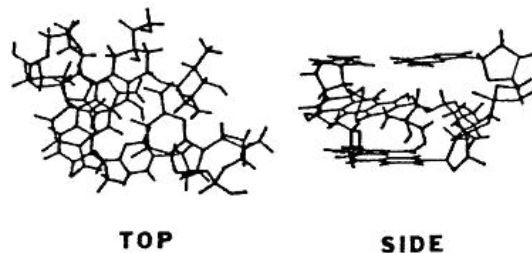


図5 挿入複合体の最安定構造

5. 分子力場計算法の現状での位置づけと発展

コンピュータ環境の進歩により現在、分子シミュレーションの中心は、分子動力学法（MD法）と呼ばれる方法になっている。この方法においても、使用する分子力場は分子力場計算法と同じ古典力学的ポテンシャルである。

分子動力学法は、ニュートンの運動方程式を用いて原子や分子の位置を動かしてゆき、時間変化に伴って原子の位置や分子の構造が変化する様

子を見てゆく方法である。この方法を用いると、分子の動的挙動や分子集合体の構造やエネルギーについての研究が行える。

しかし古典力学的ポテンシャルを用いる手法では、電子の状態が変化する化学反応のシミュレーションを行うことができない。電子状態の変化を見るためには量子化学計算を用いることになるが、この計算にも膨大な計算量が必要となる。現在のコンピュータの発展状況を見ると、近い将来古典力学的ポテンシャルを用いる代わりに量子化学計算によるポテンシャルや力を用いて、分子シミュレーションを行なう量子分子動力学計算法が盛んになると思われる。そうすると、古典力学的ポテンシャルを用いるときに問題となっていた関数やパラメータの良否も関係なくなる。現状では小さな分子系についての計算や、量子化学計算と分子シミュレーションを組み合わせたハイブリッド型の計算方法が試みられている。

6. 分子設計への応用例 2

量子分子動力学計算法の適用例として、ベンゾ[a]ピレンとDNAとの反応機構のシミュレーションに関する研究[16]を紹介する。

ベンゾ[a]ピレンはそれ自体の発がん性は低いが、図6に示すように体内において酵素により代謝を受けてエポキシドになり、さらにジオールエポキシド (BPDE) に変化する。BPDE は主としてDNA中のアデニン残基の6位のアミノ基と反応して共有結合し、遺伝子機能を狂わせガンを引き起こす[17]。

このアルキル化反応の生体内での詳細な機構はまだ明らかではない。そこで今回は、ベンゾ[a]ピレンが付加したアデニン残基の両側の塩基対まで含めたモデル (3塩基対モデル) を用いて真空中でシミュレーションを行った。反応部位の原子配置は図7に示すようになっている。

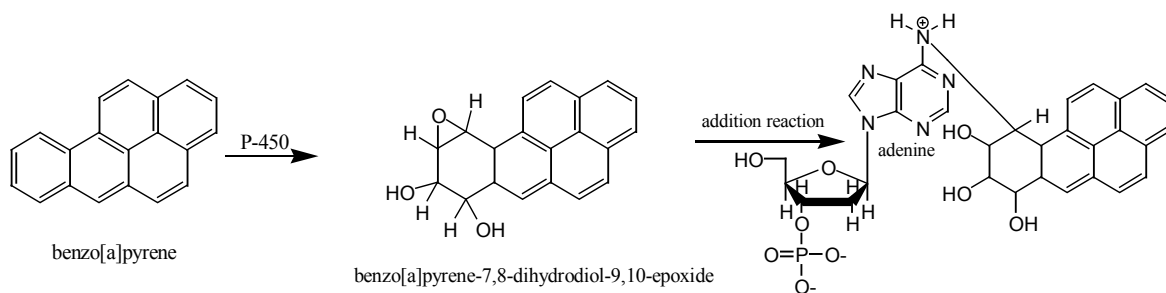


図6 ベンゾ[a]ピレンとDNAのアルキル化反応の機構図

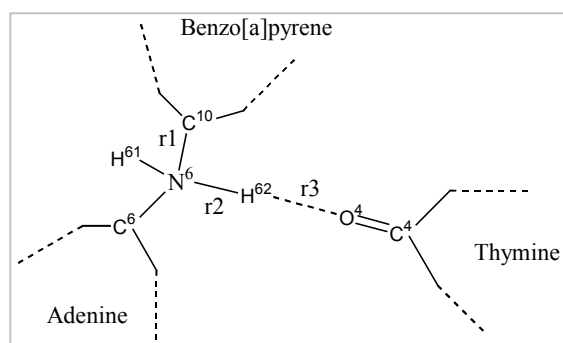


図7 反応部位の原子配置

この中のN⁶原子の周りの原子間 (結合) 距離の変化を図8に示す。図中のN⁶-H⁶²の原子間距離の変化を見ると、1.09 Åから1.56 Åに離れていっている。反対に H⁶²-O⁴の距離は1.75 Åから1.04 Åに近づいている。これはアデニンの

6位の (S P₃) 型窒素に付いているH原子が窒素から離れて、チミン残基のカルボニル基の酸素に配位して行く現象を示していると思われる。今回の計算のモデルの場合、水分子が入っていないので、もし水分子が存在していればH原子は水分子の酸素に配位する可能性がある。

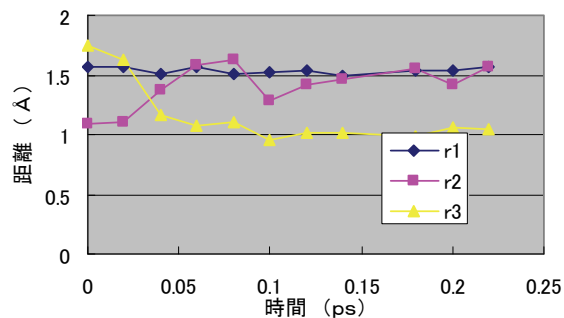


図8 原子間距離の変化

参考文献

- [1] August Wilhelm von Hofmann, His public lectures around 1860.
cited by W. D. Ollis, "Models and molecules", *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain*, **45**, 1-31(1972).
- [2] Jacobus Henricus van' t Hoff, 『現在の化学において用いられている構造式を空間的に拡大する試みについて』, 1874.
- [3] D.H. Andrews, *Phys. Rev.*, **36**, 544 (1930).
- [4] F.H. Westheimer and J.F. Mayer, *J. Chem. Phys.*, **14**, 733(1946).
F.H. Westheimer, Calculation of the Magnitude of Steric Effects, *Steric Effects in Organic Chemistry*, N. S. Newman ed., 523-555(1956).
- [5] J.B. Hendrickson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 4537(1961)
- [6] K.B. Wiberg, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 1070(1965)
- [7] P. DeSantis et al., *J. Poly. Sci., Part A*, **1**, 1383(1963)
- [8] D.A. Brant and P.J. Flory, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 2791(1965)
- [9] N.L. Allinger et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 1937(1971)
- [10] R.M. Joyce, *Frontiers in Chemistry, Science*, **209**, 89-95(1980).
- [11] Y. Nakata and A. J. Hopfinger, *FEBS Letters*, **117**, 259-264(1980).
- [12] L.S. Lerman et al., *J. Mol. Biol.*, **3**, 18(1961)
- [13] C.C. Tsai et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**, 628(1975)
- [14] Y. Nakata and A.J. Hopfinger, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **95**, 583-588(1980).
- [15] G.J. Quigley, A.H.-J. Wang, G. Ughetto, G.V.D. Marel, J.H.V. Boom and A. Rich, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 7204-7208(1980).
- [16] 中田吉郎、大谷渉、*CBI学会和文誌*, **1**, 7-11(2008).
- [17] T. Meehan, and K. Straub, Double-stranded DNA stereoselectively binds benzo(a)pyrene diol epoxides., *Nature*, **277**, 410-412(1979).