

セルロース及びその他の多糖の分子シミュレーション*

田 中 文 男**

Molecular Simulation of Polysaccharides*

Fumio TANAKA**

(平成9年9月16日受理)

1. は じ め に

この世に存在する様々な物質は、その性質を失わない範囲で細かく分割してゆくと、最終的には分子という極めて微少な粒子に到達します。言い換えれば、いろんな物質は分子により構成されていると言うことになります。しかしながら、この分子の世界は、ナノメートル以下のオーダーの世界であり、例えば高性能な電子顕微鏡を用いることができたとしても、あまりに小さく、直接見ることはできません。また、たとえ、このような極微小な領域を見ることのできるようなデバイスが開発されたとしても、分子内の原子は、絶対0度であっても、激しく基準振動をしており、人間のタイムスケールでは、その位置を特定することができないため、分子の形を直接見ることは不可能です。

そこで、このような不可能な操作を可能にする方法として、仮想実験と呼ばれる手法があります。ここでは、人間の目で見ることのできない世界を可視化する方法として、コンピューターシミュレーションとコンピューターグラフィックスの手法を組み合わせ、セルロース等の多糖の構造と分子運動の様子を表示する方法について記します。

2. 分子シミュレーション

この世の中の現象は、ピコワールドと呼ばれる微小な世界 (10^{-12} m 以下のオーダーの世界) から、広大な宇宙 (10^{26} m 以上のオーダーの世界) に至るまで、全て物理学の法則により記述することができます。従って、この物理学の法則に従って、シミュレーションを行うことにより、分子の世界の様子も予測することができます。

分子やその集合体の性質や挙動は、物理学の基本法則によって完全に記述される筈ですが、分子シミュレーションでは、計算機を用いて、その近似解を実用的な精度で求めます。近似解を求める理由は、現在の数学のレベルでは、三つ以上の粒子が関与する系での相互作用を解析的に解くことができず数値計算的に解かざるを得ないからです。

分子シミュレーションの説明に入る前に、この手法がどの様なところで利用されているのかについて

*第52回木研公開講演会(平成9年5月16日, 宇治)において講演。

**木質バイオマス研究部門機能性高分子分野 (Laboratory of High Functional Polymers, Division of Wood Biomass Science)

Keywords: セルロース, 多糖, 分子シミュレーション, 分子力学, 分子動力学

記します。例えば、抗腫瘍活性薬AG-331 (Agouron Pharmaceuticals, Inc.) の開発の様に、新薬の開発のためのComputer-Aided Drug Designの分野、新素材の開発のためComputer-Aided Material Designの分野、或いはDNAやRNAの欠損部分の推定などのような計算生物学の研究分野など多岐にわたっています¹⁾。

この分子シミュレーションの手法が一般に注目を集めるようになってきたのは、計算機が飛躍的に進歩をとげた、ここ10年位の間であり、上記のような現実的な問題に適用できるようになったのは、極めて処理能力の高い超並列マシーンと呼ばれる計算機が出現してからのことでもあります。

ところで、分子シミュレーションの手法は、大別して、量子化学の手法を用いて、純粋に理論的に取り扱う非経験的手法、古典力学の手法に基づく経験的なパラメーター化による経験的手法、その中間的な半経験的手法の三つに分けることができます。

2.1 非経験的手法 (Non-empirical method)

この手法では、純粋に量子化学の理論に従い、対象とする分子についてのSchrödingerの波動方程式を解き、その解である波動関数(分子軌道)を求め、分子の周りの電子の存在確率の空間分布を求めることにより、分子の形、大きさ、分子の周りの電荷の分布などを明らかにする手法です²⁾。これにより、分子物性、反応性などの分子の性質を理論的に説明することが可能となります。また、この手法を応用することにより、従来の、勘と経験に頼ってきた化合物の合成などにおいても、それらの手法では思いも寄らなかった新しい合成経路を見つけることができたと言う例が数多く報告されています。

しかしながら、上述のように、二体問題である水素原子の場合を除いて、解析的にSchrödingerの波動方程式を解くことはできませんので、近似的に解くことになります。実際には、この手法は膨大な計算量となり、通常の計算機では計算に時間がかかりすぎ、せいぜい20個程度までの原子を含む小さな分子以外では実用的な時間内に計算を終えることができません。そのため、多糖のように分子内に数多くの原子を含む物質に適用することは非現実的であり、現時点では、多糖のシミュレーションに使われることは殆ど有りません。

2.2 半経験的手法 (Semi-empirical method)

この手法は、前項の非経験的手法と同じく、量子化学の理論に従って分子軌道を計算し、分子の周りの電子の存在確率の空間分布を求める手法ですが、半経験的手法と呼ばれる所以は、量子化学的計算の一部の項をパラメーター化して、計算のステップ数を省略し、計算時間を短縮する工夫を凝らしているからです³⁾。

しかしながら、計算の一部を省略したとは言え、依然としてかなりの計算量を含んでおり、糖の化合物では、実用的には、数個程度のモノマー単位を含むオリゴマーの計算に用いるのが限度であります。従って、現状では、この手法も、多糖の分子シミュレーションに用いられることは殆どありません。

2.3 経験的手法 (Empirical method)

経験的手法と言うのは、古典力学に基づく経験的なポテンシャルの作用する空間、即ちポテンシャルのフィールド(場)に置かれた粒子である原子の集合体としての分子について、力学的な計算を行う手法であります⁴⁾。

この手法は、大きく分けると、1) ニュートン力学の法則に従って、粒子(原子)の最適化配置を求めたり、運動状態を扱ったりする、広義の分子力学法⁵⁾と、2) 粒子(原子)の最適化配置を確率的に求めるモンテカルロ法(MC法)⁶⁾に大別されます。前者はさらに、静的構造を扱う狭義の分子力学法(MM法)と動的構造を扱う分子動力学法(MD法)に分類されます。

これらの手法は、古典理論に基づいており、比較的簡単な系であり、計算も簡単であるため計算量も少なくすみ、かなり大きな分子についても実用的なレベルで計算を行うことができます。それ故、現時点では、多糖の分子シミュレーションは殆どがこの手法に基づいています。

2.3.1 狭義の分子力学法 (Molecular Mechanics Simulation)

原子を電子と原子核に分け、分子を原子核と電子の集まりとして考える量子化学的手法と異なり、分子力学では、原子核にのみ注目し、原子を、電子をも含めた経験的な大きさを持つ仮想的な一つの剛体球と考え、分子はこれらの仮想的な粒子の集合体であり、古典力学の法則に従うと考えます。そして、この仮想的な剛体球の集合体である分子を分子力場と呼ばれるポテンシャルのフィールドに置き、そのフィールドにおいてエネルギー的に最も安定な構造を算出いたします。

実際にこの種の計算を行う場合、米国インディアナ大学化学科内に事務局を置く、量子化学プログラム交換機構 (Quantum Chemistry Program Exchange, 通称QCPE)⁷⁾ から手に入れることのできる、米国ジョージア大学のN. L. AllingerらのMM2⁸⁾ あるいはMM3⁹⁾ のようなプログラムが用いられます。

2.3.2 分子動力学 (Molecular Dynamics Simulation)

分子動力学法では、分子力学法で用いられる分子力場に置かれた、仮想的な剛体球である原子の集合体の分子が、ニュートンの運動方程式に従って分子運動をする様子をシミュレートし、各原子の座標値の時系列変化、各原子間の相互作用の時系列変化などを算出し、構造変化の様子や熱力学量、スペクトロメトリック量などを求めます。

この計算に用いられるソフトウェアには、M. KarplusらのCHARMm¹⁰⁾、A. T. HaglerらのDISCOVER¹¹⁾、P. A. KolmanらのAMBER¹²⁾、N. L. AllingerらのMM3⁹⁾ などのプログラムがあります。

2.3.3 モンテカルロ法 (Montecarlo Simulation)

モンテカルロ法でも、同じく剛体球で近似した原子の集合体である分子を考え、それをポテンシャルフィールドに置きますが、その系内での熱平衡状態における最適化構造を求めるのに、乱数を用いた確率過程の計算を行い、平均構造を求める点が、熱振動の時系列変化の過程を追跡する分子動力学法と異なっております。

この手法は、プログラムも比較的簡単であり、分子動力学計算に比べ、計算量も少ないため、最適化構造を求める目的で分子シミュレーションを行う場合には、分子動力学法よりも優れています。しかしながら、熱振動の動的過程を問題にする場合には分子動力学法に頼らざるを得ません。

2.3.4 経験的手法で用いる分子力場 (Force Field)

経験的手法では、一般にニュートン力学の法則に従う経験的なポテンシャルフィールド (以下、分子力場と言う) を用い、その力場内で、エネルギー的に最も安定な構造、或いは、最も出現頻度の高い構造を求め、その構造を基に、様々な分子鎖特性を論じます。以下にその概要を述べます。

通常、経験的な分子シミュレーションに用いる分子力場は、原子間結合、結合角、二面角 (ねじれ角あるいはコンフォメーション角とも言う) のポテンシャルで表される、原子価力場を基に、非結合原子間相互作用のポテンシャルや、それぞれの項の交差項を加えた、一般化原子価力場を用います。

一般に良く用いられるポテンシャル関数は、例えば次式¹³⁾ のような形をしています。

$$\begin{aligned}
 V = & \sum_{\text{bonds}} D_b [1 - e^{-a(b-b_0)}]^2 + \sum_{\text{angles}} H_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{out_of_plane}} H_\chi \chi^2 \\
 & + \sum_{\text{torsion}} H_\tau (1 - n \cos n \tau) + \sum_{bb'} F_{bb'} (b - b_0) (b' - b'_0) \\
 & + \sum_{b\theta} (b - b_0) (\theta - \theta_0) + \sum_{\theta\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0) \\
 & + \sum_{\chi\chi'} F_{\chi\chi'} \chi \chi' + \sum_{\tau\theta\theta'} F_{\tau\theta\theta'} \cos \tau (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta'_0) \\
 & + \sum_{\text{nonbond}} - \left\{ -4\epsilon \left[\left(\frac{r^*}{r} \right)^{12} - \left(\frac{r^*}{r} \right)^6 \right] + \frac{q_1 q_2}{r} \right\}
 \end{aligned}$$

この式の第一項は、結合伸縮のポテンシャル、第二項は結合変角のポテンシャル、第三項は面外変角のポテンシャル、第四項は二面角のポテンシャル、第五項は結合伸縮の交互作用のポテンシャル、第六項

は結合伸縮と結合変角の交互作用のポテンシャル、第七項は結合変角の交互作用のポテンシャル、第八項は面外変角の交互作用のポテンシャル、第九項は二面角と結合変角の交互作用のポテンシャル、第十項は非結合原子間相互作用のポテンシャルの項を表しています。

一方、水素結合の項は、非結合原子間相互作用の項に含めてしまうこともあります。生体高分子では、この水素結合が重要な意味を持っておりますので、通常、別個に取り扱います。その時には、水素結合のポテンシャルを点電荷間のクーロン相互作用と、ファンデルワールスの相互作用の和で近似して取り扱うのが一般的です。以下にその式を示します¹³⁾。

$$V_{\text{HB}} = \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_1 q_2}{r_{ij}}$$

3. 多糖の分子力学シミュレーション

シミュレーションは、N. L. Allingerらの分子力学シミュレーションプログラムMM2を修正したプログラムを用い、パラメーターセットにG. A. Jeffreyらの糖用にリパラメタライズされたセット¹⁴⁾を用いました。なお、シミュレーションは真空中の孤立分子鎖について行ったため、3.0の誘電率の値を用い、過大に評価される静電相互作用の補正を行いました。

3.1 セロバイオースの分子力学シミュレーション

セロバイオースはFig.1の様に二つのグルコースが β -(1,4)-D結合して連なった二糖です。それぞれの

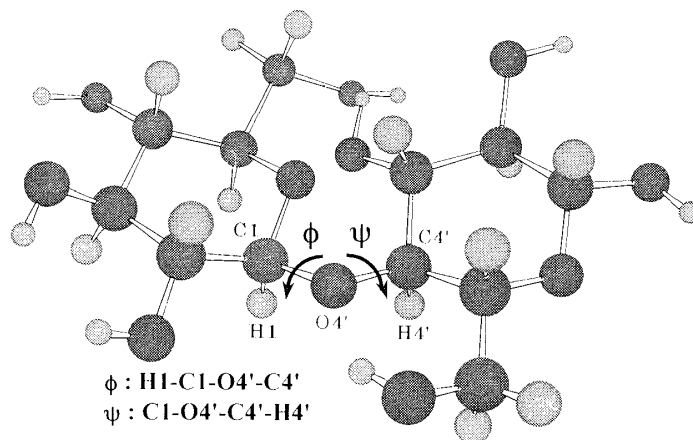


Fig.1 グリコシド結合の回りの二面角 ϕ と ψ の定義。H1とC4', C1とH4'がシスの配置の時、即ち重なり合っている時を 0° とする。

グルコース残基間の空間配置を、残基間のグリコシド結合の周りの二つの二面角 ϕ と ψ (Fig. 1参照)で表し、二面角 ϕ と ψ の組み合わせに対するセロバイオースのエネルギー状態をエネルギー表面図に表しますと、Fig. 2の様になります。

この図からは、セロバイオースではエネルギーの低い空間配置の組み合わせが、図中、A, B, Cで記した三つのエネルギーの井戸の領域に分類され、さらにAとBは一つの大きなエネルギーの井戸の中に含まれるのが分かります。つまり、セロバイオースの最適化構造は大きく分けて、二つのグループに分けることができます。

それらの内、エネルギー的に最も安定な構造は、Aの領域の構造であり、二面角 ϕ が正のゴーシュの領域にあり、もう一つの二面角 ψ が負のゴーシュの領域にある構造に対応しています。この領域の構造は、構造化学的には二回らせんの分子鎖対称を持った構造であり、結晶格子中に含まれるセルロース分

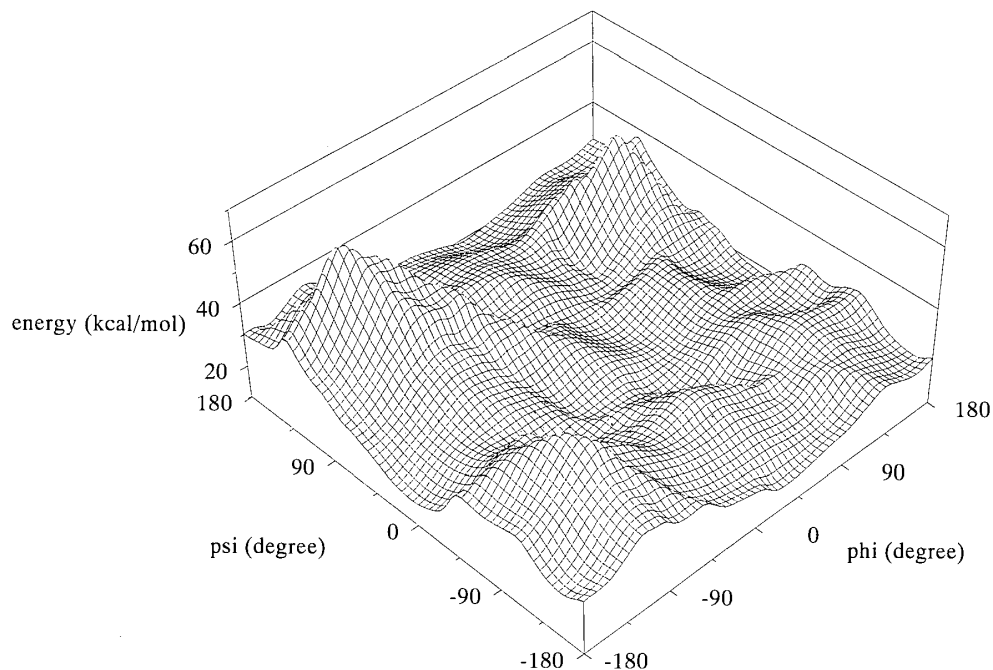


Fig.2 セロバイオースのグリコシド結合の回りの空間配置に対するエネルギー表面図。

子鎖のセロバイオース単位の構造に対応しています。Fig. 3に、この領域に対応するセロバイオースの構造を示します。

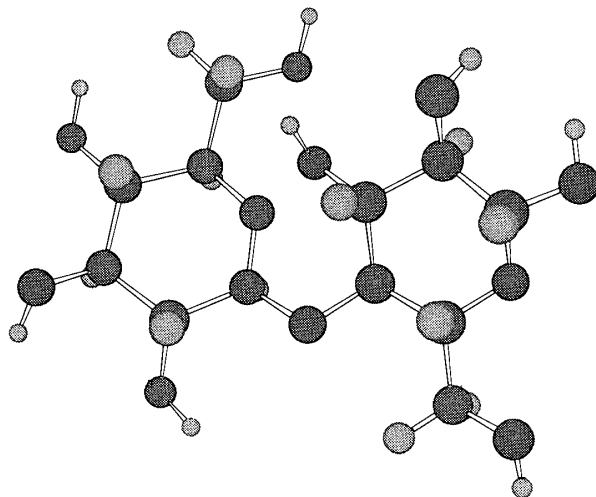


Fig.3 セロバイオースの分子モデル。二面角 ϕ が正のゴーシュ領域、二面角 ϕ が負のゴーシュ領域の時の構造に対応する。

Fig. 4はBの領域に対応する構造を示しています。この構造は、分子力学的に最も安定な構造には対応していませんが、実際のセロバイオースの構造はこの構造に対応しています。実際のセロバイオース分子の構造が、分子力学的に最も安定な構造に対応していないのは、分子を安定化する因子として、古典力学的な因子のほかに、量子力学的な因子が関与しているからであると考えられます。

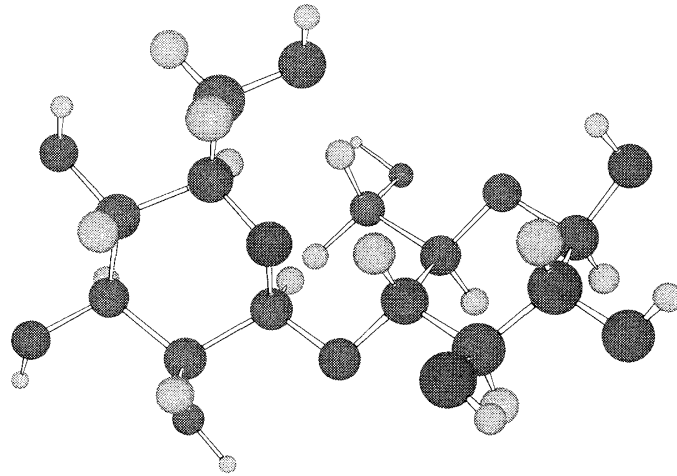


Fig.4 セロバイオースの分子モデル。二面角 ϕ が正のゴーシュ領域, 二面角 ψ も正のゴーシュ領域の時の構造に対応する。

3.2 セロペンタオースの分子力学シミュレーション

Fig.5はセロペンタオースの分子鎖構造を示しています。それぞれの残基を結びつけているグリコシド

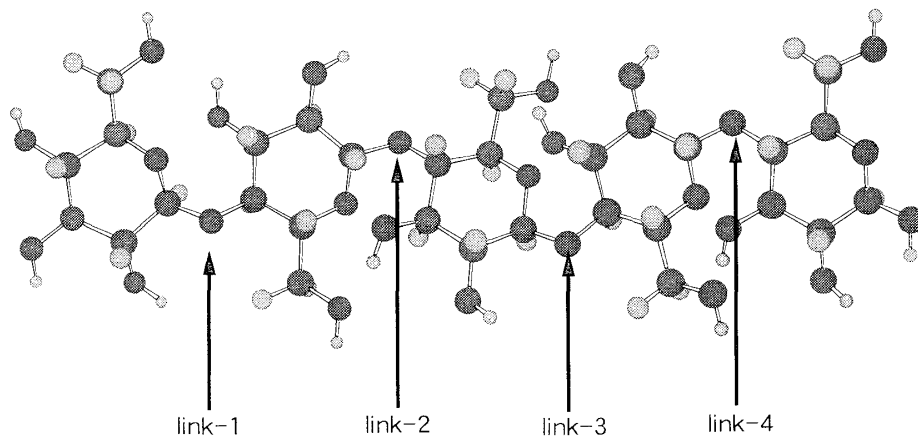


Fig.5 セロペンタオースの分子鎖モデル。便宜的に、左端の非還元末端から数えて、1番目のグリコシド結合をlink-1、2番目をlink-2、3番目をlink-3、4番目をlink-4と表示する。

結合の位置を便宜的に、左端の非還元末端側から数えてlink-1, link-2, link-3, link-4と番号づけることにします。

Fig. 6にセロペンタオースのエネルギー表面図を示します。この図はlink-2に対応していますが、Fig. 2のセロバイオースのエネルギー表面図と殆ど同じです。他のlink-1, link-3, link-4についても同じ結果が得られています。

3.3 分子力学シミュレーションのまとめ

セロオリゴマーの分子力学シミュレーションからは、セルロース系分子鎖のセロバイオース単位のコンフォメーションを、大きく分けて、二つのグループに分類できることが分かりました。

シミュレーションの結果、立体エネルギー的に最も安定な構造は、グリコシド結合の周りの二つの二面角 ϕ と ψ の値が、それぞれ正のゴーシュの領域と負のゴーシュの領域の値を持つ構造であることが分かりました。この構造は、二回らせんの分子鎖対称を持つ構造であり、結晶格子中にパックされたセルロース分子鎖のセロバイオース単位の構造に対応していました。

また、セルロース系分子の各グリコシド結合の周りの立体エネルギー特性は、グリコシド結合の位置には依存していないことも分かりました。

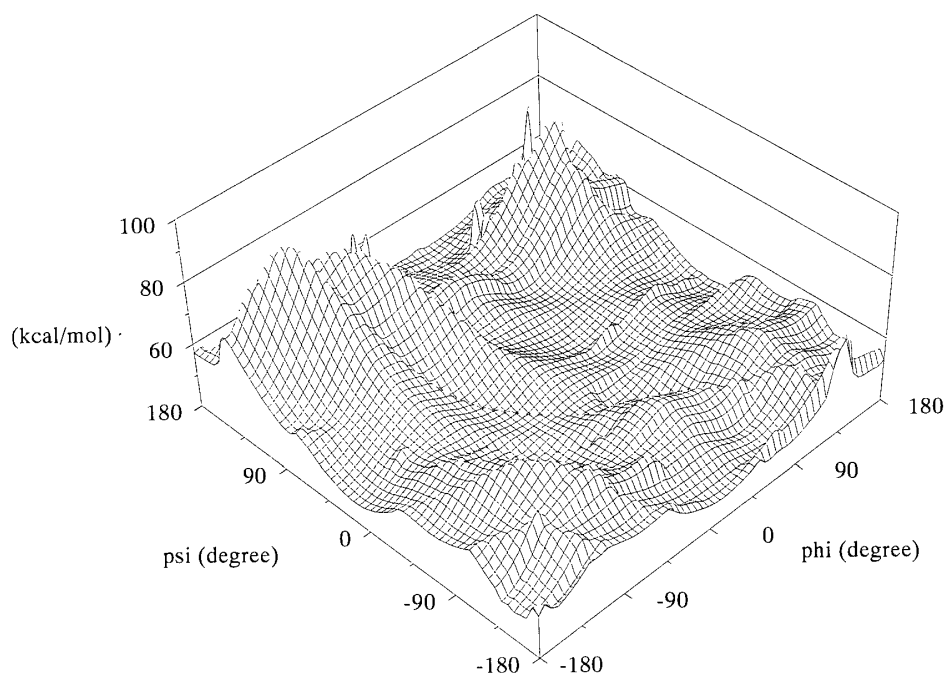


Fig. 6 セロペンタオース分子鎖のグリコシド結合の周りのエネルギー表面図。この図はlink-2のグリコシド結合の周りの状態を表す。

4. 多糖の分子動力学シミュレーション

分子動力学シミュレーションには、A. T. Haglerらの分子シミュレーションプログラムDISCOVERを修正したソフトウェアを用いました¹⁶⁾。シミュレーションの条件は、分子力場に、MM2('87) のポテンシャル関数と G. A. Jeffreyらの方法に従ってリパラメタライズしたパラメーターセットの値を用い、0.5fsの積分ステップで、2nsのタイムスケールにわたって400万回ニュートンの運動方程式を解くことにより行いました。

セロペンタオースの時と同様に、それぞれの残基を結びつけているグリコシド結合の位置を便宜的に、左端の非還元末端側から数えてlink-1, link-2, link-3, link-4, link-5, link-6, link-7, link-8, link-9, link-10, link-11, link-12, link-13, link-14, link-15と番号づけることにします。

4. 1 セロヘキサデカオースの分子動力学シミュレーション

Fig. 7に、セロヘキサデカオースの分子鎖構造を示します。この図はグルコース残基が交互に180度ずつ反転して連なっている、二回らせんの分子鎖対称を持った構造であり、結晶中のセルロース系分子鎖の構造を表しています。

この分子鎖が熱振動をする時、グリコシド結合の周りの二つの二面角 ϕ と ψ がどのように変化して行くかを時間経過を追って追跡した結果をFig. 8～Fig. 13に示します。Fig. 8はlink-1の周りの二面角 ϕ と ψ の時系列変化を示しており、Fig. 9はlink-1の周りにおける二面角 ϕ と ψ の出現頻度を表しています。なお、シミュレーション温度は300°Kで計算いたしました。

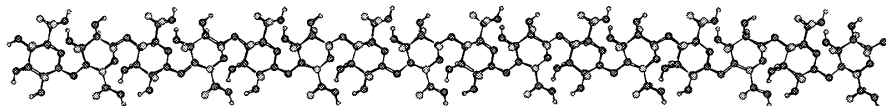


Fig. 7 セロヘキサデカオースの分子鎖モデル。この図は二回らせんの分子対称を持つ分子鎖構造を表す。

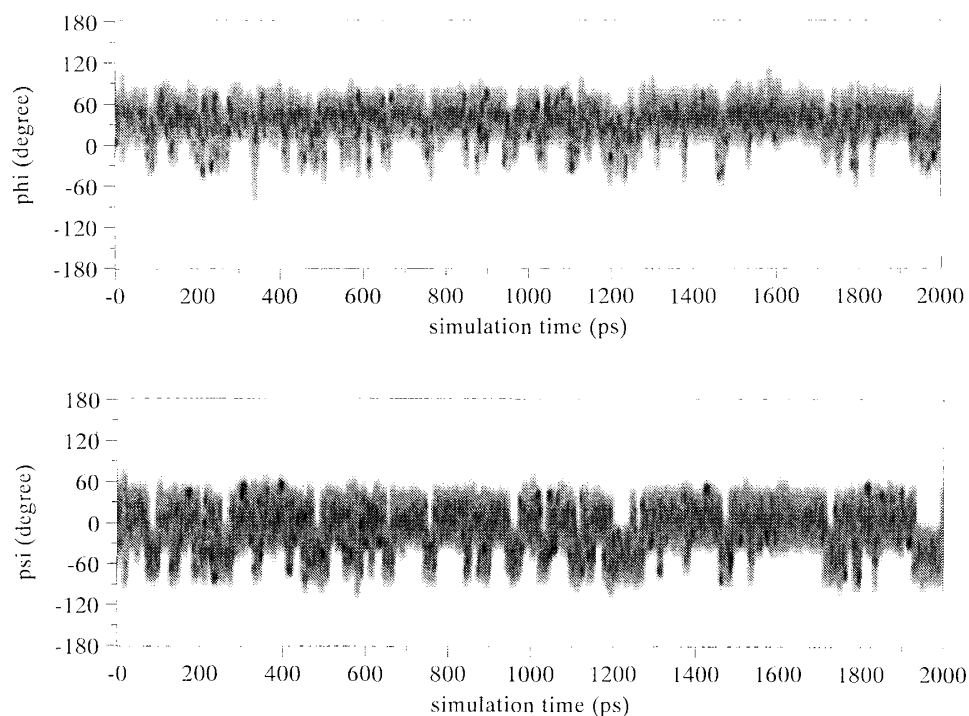


Fig. 8 グリコシド結合の回りの二つの二面角 ϕ と ψ の時系列変化。この図は link-1 の場合を示す。

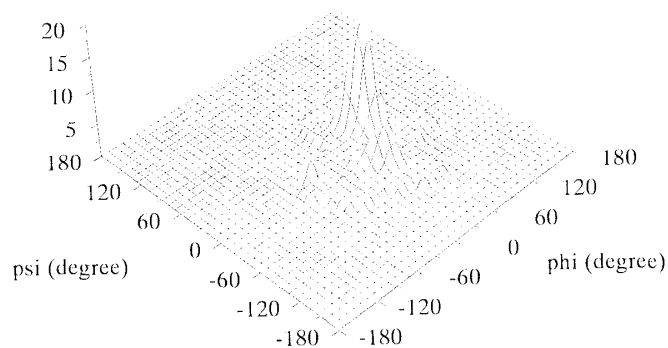


Fig. 9 グリコシド結合の回りの二つの二面角 ϕ と ψ の出現頻度。この図は link-1 の場合を示す。

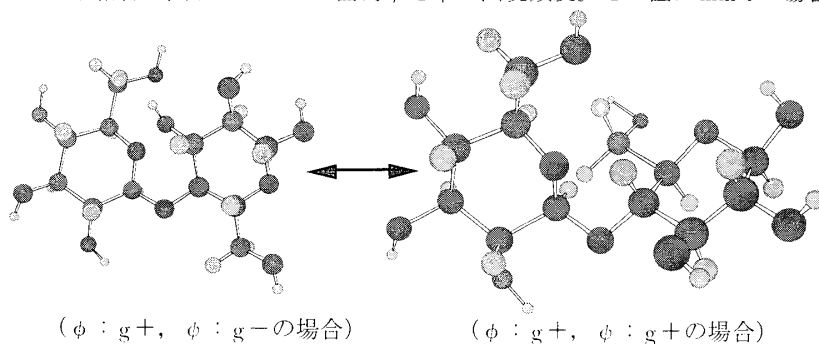


Fig. 10 分子運動の過程に於いて、グリコシド結合の回りの隣り合ったグルコース残基の空間配置の中で、出現頻度の高い二面角 ϕ と ψ の組み合わせに対応する構造。この図は link-1 の場合を示しており、右の図に対応する構造の方が出現頻度が若干高い。

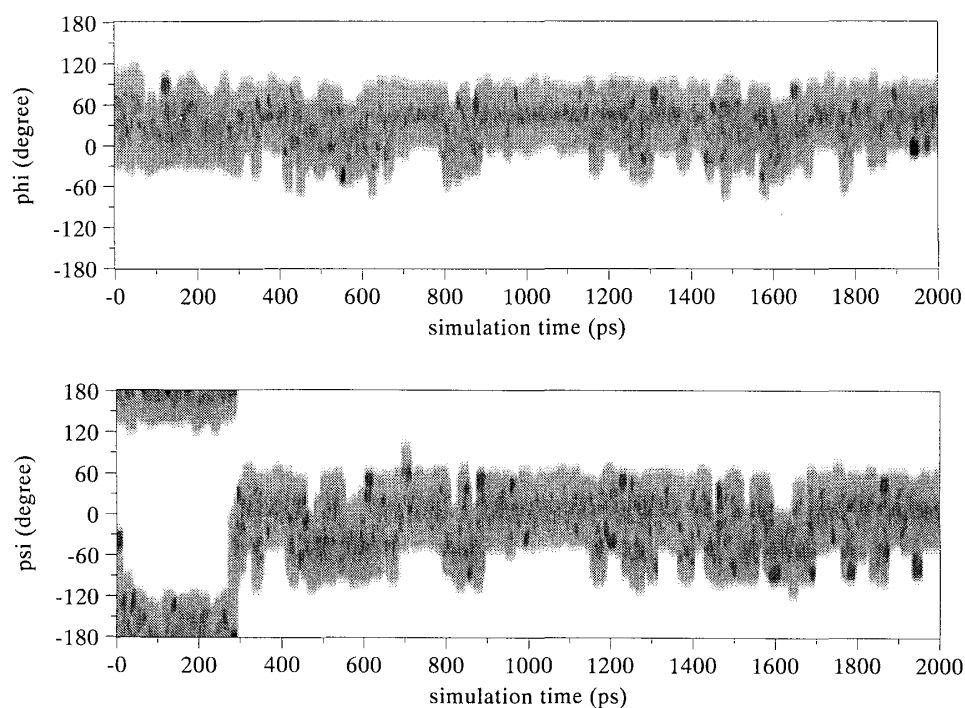


Fig.11 グリコシド結合の回りの二つの二面角 ϕ と ψ の時系列変化。この図はlink-7の場合を示す。

これによりますと、link-1を挟む隣り合ったグルコース残基の空間配置は、Fig. 10に示した二つの構造を中心とする範囲で構造変化を繰り返していることが分かります。さらに、出現頻度としてはFig. 10の右側の、 ϕ 、 ψ ともに正のゴーシュの領域の値をとる構造の方が高くなっているのが分かります。

他の結合位置についても、ほぼ同様の結果が得られていますが、Fig. 11～Fig. 14に示すlink-7の場合には少し様子が異なっておりました。この結合位置は分子鎖のほぼ中央付近にあり、そのことが、他と若干異なる挙動を示す要因になっていると考えられます。Fig. 11について見てみますと、二面角 ϕ の時

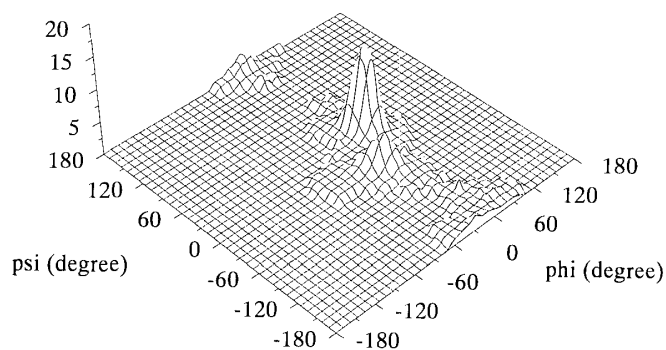
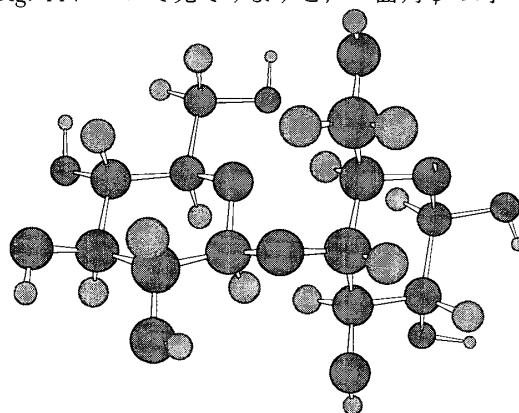
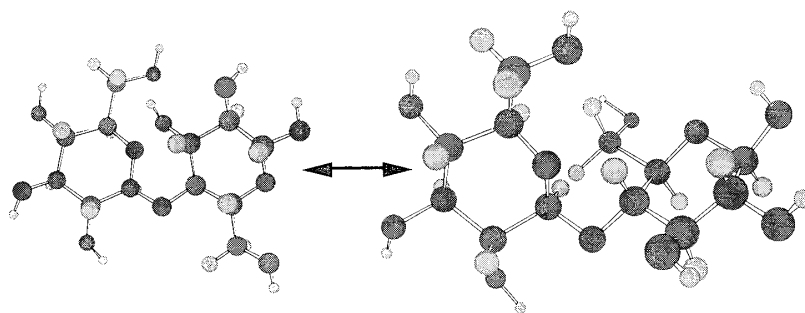


Fig.12 グリコシド結合の回りの二つの二面角 ϕ と ψ の出現頻度。この図はlink-7の場合を示す。



(ϕ :g+, ψ :transの場合)

Fig.13 分子運動の過程に於いて出現するグリコシド結合の回りの隣り合ったグルコース残基の空間配置の一つ。この図はlink-7の場合を示しており、二面角 ϕ が正のゴーシュ領域、二面角 ψ が 180° 付近の値の組み合わせに対応する構造を表している。



(ϕ : g+, ψ : g-の場合)

(ϕ : g+, ψ : g+の場合)

Fig.14 分子運動の過程に於いて、グリコシド結合の回りの隣り合ったグルコース残基の空間配置の中で、出現頻度の高い二面角 ϕ と ψ の組み合わせに対応する構造。この図はlink-7の場合を示しており、右の図に対応する構造の方が出現頻度が若干高い。

系列変化については他の結合の場合と同様ですが、二面角 ϕ の時系列変化はかなり異なっており、シミュレーション開始後、はじめの300ps程度の間は、 ϕ の値がトランスの領域の値をとっていました。つまりは、セロバイオースのエネルギー表面図でCと記した領域に対応する構造 (Fig. 13) をとっていることを示唆しています。その後は、正と負のゴーシュの領域の値、つまり、AとBで記した領域に対応する構造 (Fig. 14) の間を行き来するようになり、他の結合位置と同様の挙動を示すようになっていきます。このことは、シミュレーションの初期状態においては、分子鎖の中央付近の結合の周りの分子運動の状態は、他の結合位置とは若干異なった挙動を取っているということを示唆しています。

Fig. 15はセロヘキサデカオースの熱振動に伴う分子運動による構造変化の様子のスナップショットで

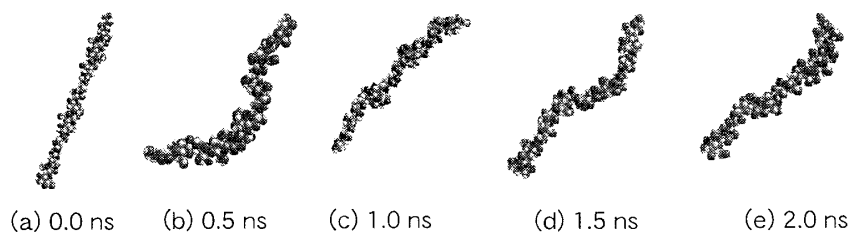


Fig.15 熱振動に伴うセロヘキサデカオースの分子運動のスナップショット。

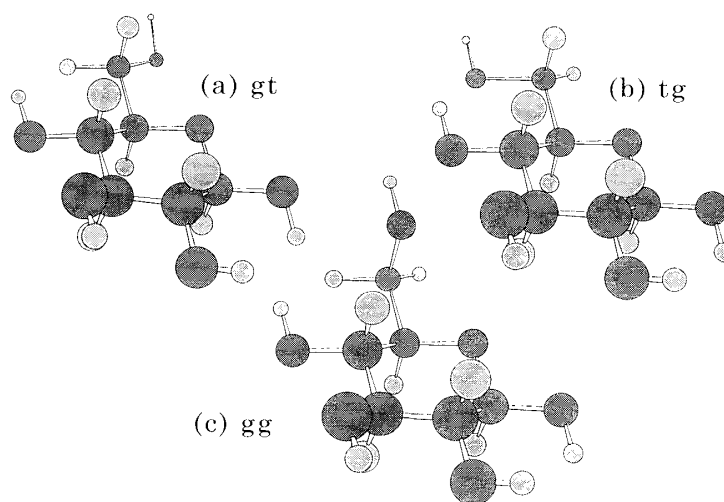


Fig.16 グルコース残基におけるO6酸素原子の三種の空間配置。

す。図からは、セルロース系の分子鎖が弓なりの分子運動を繰り返しており、分子鎖として、やや剛直性を示していることが分かります。

分子の特性発現や反応性は、このような構造変化の過程で引き起こされます。従って、この構造変化の様子を解析することにより、分子鎖のいろいろな性質を論じることが可能となります。ちなみに、セルロース系の分子鎖の、この半剛直性は、セルロース誘導体の液晶性発現と密接な関係を持っています。

今までの説明は、すべて分子鎖の骨格構造の変化についてのものでありましたが、実際の分子鎖の構造変化には、側鎖であるO6酸素原子の空間配置の変化に伴う構造変化が加わります。この種の構造変化にはFig. 16に示す三種のパターンがあります。

4.2 β -(1, 4)-D-ガラクトンの分子動力学シミュレーション

Fig. 17には β -(1, 4)-D-ガラクトン20量体の最適化構造を示します。二回らせんの対称性を持ち、伸び

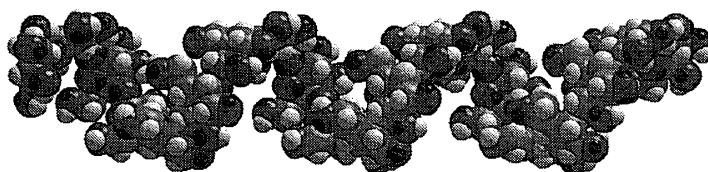
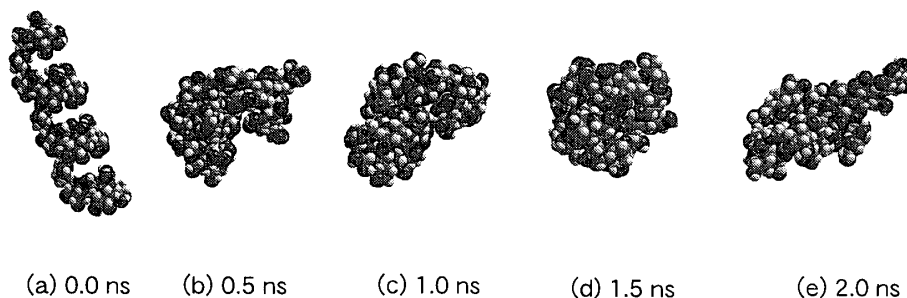


Fig.17 β -(1, 4)-D-ガラクトエイコサオースの最適化構造の分子鎖構造モデル。

きた直鎖状の分子鎖である、セルロース系の分子鎖と異なり、らせんを描いた構造を取っています。分子力学的に算出した分子鎖の最適化構造は6回らせんの分子鎖対称を持っていました。

Fig. 18は、 β -(1, 4)-D-ガラクトン20量体の熱振動に伴う分子運動のスナップショットを示しています。

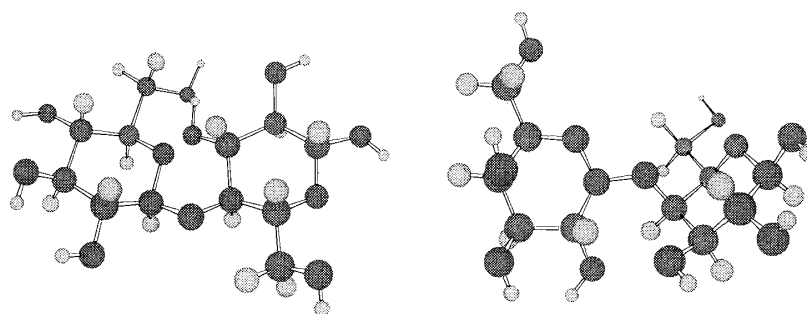


(a) 0.0 ns (b) 0.5 ns (c) 1.0 ns (d) 1.5 ns (e) 2.0 ns
Fig.18 熱振動に伴う β -(1,4)-D-ガラクトエイコサオースの分子運動のスナップショット。

この図によりますと、分子運動とともに分子鎖は糸まり状になり、ランダムコイルの様相を呈しています。また、グリコシド結合の周りの二つの二面角 ϕ と ψ の値は、セルロース系の多糖と同じく、 ϕ は正のゴーシュの領域の値を、 ψ は正と負のゴーシュの領域の値を取り、 ϕ が負のゴーシュの領域の値を取る組み合わせの方が高い出現頻度を示しています。なお、ガラクトンのシミュレーションは500°Kの温度条件下で行いました。

β -(1, 4)-D-ガラクトンと β (1, 4)-D-グルカンであるセルロースとの構造上の違いは、C4位につくグリコシド酸素のコンフィグレイションがアキシアルであるかエカトリアルであるかの違いだけです。Fig. 19にその違いをパイオース単位で表示いたします。このわずかな差異により、分子鎖形態がこれほど大きく異なり、ひいては分子鎖の性質まで大きく異なってくることは注目に値します。

このことは、適当な配列のヘテロな組み合わせの構造を持つ多糖を合成することにより、様々な性質を持つ多糖材料を開発できることを示しています。そのためにはどのような構造を取ったときにどのような性質が発現するかを詳細に調べておく必要があります。



セロバイオース単位 β-(1,4)-D-ガラクトバイオース単位
Fig.19 β-(1,4)-D-ガラクトタンとβ-(1,4)-D-グルカン（セルロース）の構造上の
違い。この図は、その違いをバイオース単位で示している。

4.3 分子動力学シミュレーションのまとめ

以上の分子動力学シミュレーションからは、室温付近でのシミュレーションでは、初期構造の残留歪みを解放するため、少なくとも300ps程度のアンニーリングが必要なことが分かりました。また、真空中の孤立分子鎖、即ちフリーチェーンの状態での分子鎖骨格のコンフォメーションは、いずれのグリコシド結合についても、二面角 ϕ が正のゴーシュの領域の値を持ち、二面角 ϕ が正または負のゴーシュの領域の値を持つ構造に収れんして行く、つまり、最適化構造の分子鎖の骨格構造は、大まかに分けて二種のグループの構造要素から成り立っていることが分かりました。さらに、分子鎖構造の出現頻度の解析からは、二面角 ϕ の値が正のゴーシュの領域の値を持つ構造の方が若干出現頻度の高いことが分かりました。

5. おわりに

分子シミュレーションの手法は、計算機支援分子設計の根幹をなす手法であり、実現困難な実験でも、安価に、素早く、安全に行う手段を提供できる優れた仮想実験の手法であります。また、この手法が、仮想実験の手法を提供することから、今後の自然科学の研究における、研究経費、研究環境、環境汚染などの問題を考える時、分子科学のみならず、いろんな分野の研究においても、極めて重要な地位を占めて行くものと思われます。

この手法は、物理学の理論に基づき構築した数学モデルを解析するものでありますが、数学モデルであることから、計算を行えば必ず何らかの結果が出てきます。しかしながら、計算結果が得られたからと言って、その結果が、必ずしも正しいとは限りません。正しい結果を導くためには、正しい前提から出発し、正しい物理学の理論によりモデルを構築し、正しい解析方法を適用し、さらに、得られた結果の妥当性を検討する必要があります。このことから、懐疑的な人々は、この分野の理論に対する知識のなさもあり、しばしば、分子シミュレーションは単なる机上の空論にすぎず、意味のないものであるという批判を浴びせています。

我が国の現状を見ても、ソフトウェアベンダーはユーザーに対し、出来合いの実行形式のソフトウェアのみを提供するだけで、ソースコードの提供を拒否している現状が多々あります。このような現状では、自己の研究目的に合った解析を行えるようにソフトウェアを修正することが困難であり、間違った解析方法であると知りつつも、そのまま適用せざるを得ない状況にあります。そのため、得られた結果の信頼性を損なう結果になっております。それ故、先ほどの批判をも甘んじて受けざるを得ない状況にあります。これは、我が国独特の現状であります。

諸外国では、コマーシャルベースのソフトウェアであっても安価にライセンス契約を結ぶことによ

り、ソースコードの閲覧、修正を行うことが可能であり、自己の研究に最も適した形にソフトウェアを修正して利用することが可能であり、信頼性の高いシミュレーションを行うことが可能であります。

我が国でも、今後の、分子シミュレーションへの理解とさらなる発展を期待するため、早く、諸外国と同様のソフトウェア環境になるとともに、ユーザーに対しても、ライセンス契約の意味についての理解が向上することを期待いたします。

謝 辞

ここに紹介しました、分子シミュレーションの計算は、ニューヨーク州立大学化学科 (Dept. Chemistry, State University of New York, Syracuse, NY 13210, USA) において、Anatole Sarko 教授の指導のもとに、著者が行った研究の一部であります。また、このシミュレーションデータの解析には、文部省科学研究費補助金 (研究課題番号: 06660418) による補助を受けております。これら、関係各位に対し、深甚なる感謝の意を表します。

引 用 文 献

- 1) 大澤映二, 平野恒夫, 本多一彦: 計算化学入門, 講談社サイエンティフィク, 東京 (1994)
- 2) A. SZABO, and N. S. OSTLUND: *Modern Quantum Chemistry*, Macmillan Publishing Co., Inc., London (1982)
- 3) 平野恒夫, 田辺和俊: 分子軌道法MOPACガイドブック, 海文堂, 東京 (1991)
- 4) 岡田 勲, 大澤映二: 分子シミュレーション入門, 海文堂, 東京 (1989)
- 5) U. BURKERT, and N. L. ALLINGER: *Molecular Mechanics*, American Chemical Society, Washington, D.C. (1982)
- 6) 田中 實, 山本良一: 計算物理学と計算化学, 海文堂, 東京 (1988)
- 7) QCPE, Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington, Indiana 47405, USA.
- 8) N. L. ALLINGER: *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977).
- 9) N. L. ALLINGER: Y. H. Yuh, and J. H. Lii; *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8551 (1989). J. H. Lii, and N. L. ALLINGER: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8566 (1989). J. H. Lii, and N. L. ALLINGER: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8576 (1989).
- 10) B. R. BROOKS, R. E. BRUCCOLERI, B. D. OLAFSON, D. J. STATES, S. SWAMINATHAN, and M. KARPLUS: *J. Comput. Chem.*, **4**, 187 (1983).
- 11) DISCOVER, Molecular Simulation Inc., 9685 Scranton Rd., San Diego, CA 92121, USA
- 12) S. J. WEINER, P. A. KOLLMAN, D. A. CASE, U. C. SINGH, C. GHIO, G. ALAGONA, S. PROFETA, Jr., and P. WEINER: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 765 (1984). S. J. WEINER, P. A. KOLLMAN, D. T. NGUYEN, and D. A. CASE: *J. Comput. Chem.*, **7**, 230 (1986).
- 13) J. R. MAPLE, U. DINUR, and A. T. HAGLER: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 5350 (1988).
- 14) A. T. HAGLER, P. DAUBER, and S. LIFSON: *J. Am. Chem. Soc.*; **101**, 5131 (1979)
- 15) G. A. JEFFREY, and R. TAYLER: *J. Comput. Chem.*, **1**, 99 (1980)
- 16) A. SARKO, C. -H. CHEN, B. J. HARDY, and F. TANAKA: Modeling in Crystal Structure Analysis of Polysaccharides, *Computer Modeling of Carbohydrate Molecules*, Chapter **21**, 345-360, American Chemical Society, Washington, DC (1990)