

WAKO

Infomatic

World

実験生物学者・
実験化学者のための
IT活用誌

March 2010

No.20

Contents

はじめての分子化学計算

実験化学者や実験生物学者がコンピュータで有機分子や
生体分子をつくり計算する 2

岡山理科大学 総合情報学部 コンピュータシミュレーション学科
教授 直島 好伸

分子モデリングを授業に導入するコツ

(2) 静電ポテンシャルマップの利用 8

東邦大学理学部 東邦大学複合物性研究センター
教授 幅田 揚一

量子化学計算ソフトウェア Gaussian, GaussView 7

分子モデリングソフトウェア

“Spartan '08【スパルタン】For Windows” 11

配座探索プログラム MacroModel

The most trusted name in molecular modeling software 12

はじめての分子化学計算

実験化学者や実験生化学者がコンピュータで有機分子や生体分子をつくり計算する

岡山理科大学 総合情報学部 コンピュータシミュレーション学科

教授 直島 好伸

分子計算に必要な計算化学ソフトウェア

近年、コンピュータの計算能力の飛躍的な向上と革新的な計算化学ソフトウェアの開発、普及により、有機化合物などの低分子は言うに及ばず、タンパク質などの生体高分子や実験系の巨大分子の高精度計算化学シミュレーションが現実のものとなっている。¹⁻⁶⁾ 分子計算の手法として、分子力学計算法、分子動力学計算法、量子化学計算法などが用いられ、さらに量子化学計算には、半経験的分子軌道法、非経験的分子軌道法 (*ab initio*法)、および密度汎関数法がある。コンピュータ計算システムが驚異的に発達した現在では、これら3種の量子化学計算の中、対象とする分子系の規模にもよるが、半経験的分子軌道法の有用性はしだいに小さくなってきている。⁶⁾

上記の計算が実行可能なソフトウェアには(可能と書いたのは、計算が始まり、そして正常に終了するには、コンピュータに関する最小限の知識や技術、および計算規模と精度に応じた計算機環境を必要とするからである)、Spartan、Gaussian、GAMESS、Jaguar、Q-CHEM、MOPAC (現在はSCIGRESS)、HyperChem、Amber、MacroModel などがあり、世界的によく知られているが、いずれのソフトも日本製ではない。しかし、ごく最近、日本独自の手からなる、タンパク質分子全体を量子化学的に計算できるProteinDFやABINIT-MP/BioStationというソフトが開発され、後で述べるように無償で公開されている。以上紹介したソフトを含め、最新の計算化学ソフトウェアの種類とその概要が、日本化学会 (<http://www.chemistry.or.jp/>) 発行の「化学と工業 CHEMISTRY & CHEMICAL INDUSTRY」という雑誌の広告欄に定期的に掲載されているので参考にされたい。

ここでは、汎用性に優れ、且つ分子化学計算の初心者にとって比較的使いやすいと思われるソフトウェア3種と日本製の計算化学プログラムであり、また、最近のコンピュータの進歩に合わせて開発されているABINIT-MP/BioStationについて説明を加える。

1 Spartan: <http://www.wavefun.com/>

ウェーブファンクション (Wavefunction) の日本支社から入手できるソフトで、分子化学計算の初心者には最適のものとして推薦できる。可視化の機能も充実しており、わかりやすい説明書もあるので、それに従えば、有機化学を学び始めた、化学結合や混成軌道についての知識がまだ十分とは言えない学部の学生であっても、容易に分子を構築することが可能である。Windows版、Macintosh版があり (Linux/Unix版も

ある)、その価格は大学の研究室が複数個購入する場合にも手頃といえる。また、廉価な学生版 (Spartan Student Edition) も用意されているので、ノートパソコンなどにインストールして個人で活用するのに便利である。ウェーブファンクションによって分子計算に関するワークショップやセミナーが毎年定期的に開催され、⁷⁾ それに参加すれば、Spartan の使い方だけでなく、講義や実験研究のどの場面でもどのように分子計算を利用すればよいのかがわかるような内容のものになっている。

分子計算を行うには分子軌道法やハートリー-フォック (Hartree-Fock, HF) 法⁸⁾ などについての基礎知識があった方が望ましいのだが、まずは、説明書に従って実際にコンピュータとマウスを動かしてみることが、分子計算をはじめて行う学生や実験系の研究者にはよい方法かもしれない。ウェーブファンクションのホームページには、計算化学は実験化学を相補的にサポートできるレベルに達してきています、と書かれているが、まさに実験系の化学者や生化学者が、自分の研究に分子計算を積極的に利用できる (すべき) 時代が来たと思われる。

2 Gaussian: <http://www.gaussian.com/>

Gaussianは1998年にノーベル化学賞を受賞したポーブル (J.A.Pople) らの開発によるもので、米国のガウシアン (Gaussian) 社から提供され、現在も進化を続けている。日本ではヒューリンクス社 (<http://www.hulinks.co.jp/>)、菱化システム社 (<http://www.rsi.co.jp/>)、コンフレックス社 (<http://www.conflex.co.jp/>) などから入手できる世界的に有名な量子化学計算プログラムである。⁹⁾ Gaussian09が最新バージョンとして市販されており、これで計算を進めるためにはGaussViewという可視化ツールが同時に必要となる。GaussViewは、Gaussian計算の設定と実行、そして結果の表示に必要な機能を備えたグラフィカルユーザーインターフェイスで、バージョン5が最新版としてリリースされている。このGaussViewにより、Gaussianの計算が初心者でもかなり簡単に実行できるようになった。また、GaussianにはLindaという並列計算用のツールがある。このLindaを使えば、複数のコンピュータによる並列計算ができるので、比較的規模の大きい実験系の分子システムに対する量子化学計算が可能になる。GaussianとLindaの組み合わせには、コンピュータの設置や操作に関するやや専門的な知識が要るが、実験研究者が自らの手で分子計算を進める際に、乗り越えねばならないハードルの1つであろう。

Gaussianには、Windows版、Mac OS X版があり、コンピ

ユーザの初心者には使いやすいが、実験系の研究者でもコンピュータ技術のある人は、Linux版/Unix版の使用を推奨する。これまで出来ないものとあきらめていた分子の非経験的分子軌道計算が可能になり、新しい研究の世界が広がるかもしれない。

3 MacroModel: <http://www.schrodinger.com/>

米国コロンビア大学のW.C.Stillを中心として開発され、現在、シュレディンガー (SCHRODINGER) 社が提供している分子力学・分子動力学系の計算プログラムである。日本では、インフォコム社 (<http://www.infocom.co.jp/>) から入手可能で、比較的使い勝手が良いソフトであるといえる。というのは、MacroModelにはMaestro というグラフィカルユーザーインターフェイスがあり、これが計算化学の初心者にも比較的使いやすくできていて、少し練習して慣れてくれば操作性に優れていることがわかるからである。ただし、付属の説明書は日本語ではない。また、このインターフェイスは、シュレディンガー社が提供している他の計算ソフト、例えば、Glide, Primeというタンパク質計算プログラムやQSite, Jaguarといった量子化学計算プログラムの共通インターフェイスとして利用できる。大学の一研究室や計算機シミュレーションを始めようとしている企業が購入 (年間ライセンス制) するには高価であるが、操作性や機能の面から考えると、計算初心者から上級者までの要求に応えることができるので、検討に値する計算化学プログラムの1つであろう。

MacroModelは、先のGaussianと同様に進化を続けており、目下、最新バージョン9.1が提供されている。各種の力場パラメータ¹⁰⁾を備えているので、実際に研究しているような有機低分子からタンパク質などの生体高分子まで幅広い化合物に適用が可能で、溶媒効果を考慮した計算を行いたい場合には、GB/SA 溶媒和モデルという連続媒体のモデルが使える。こういった溶媒和モデルを使用すると、対象とする化合物の周りに実際の水分子をあらわに配置してシミュレーションするよりも計算量が少ない、つまりコンピュータの規模が小さくて済むという利点がある。

4 ABINIT-MP/BioStation

ABINIT-MP/BioStation は、現在、アドバンスソフト社 (<http://www.advancesoft.jp/>) により販売、サポートサービスされている、6つの先端的科学技術計算ソフトウェアパッケージの1つである。これらのソフトウェアは、2002年から東京大学生産技術研究所 革新的シミュレーション研究センター (前身は計算科学技術連携研究センター) が行った文部科学省ITプログラム、「戦略的基盤ソフトウェアの開発」および「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクト、の成果であり、日本によって開発された独自の実用コンピュータシミュレーションソフトウェアという点においても意義深いものといえよう。

さて、前述のように、無償公開されているものが革新的シミュレーション研究センターのホームページ、<http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/riss/> からダウンロードできるが、計算化学の初心者にとって、このフリーのソフトウェアを自分でインストールして計算を実行、正常終了するには、少しばかり困

難を伴うかもしれない。

ABINIT/MPは、タンパク質のような生体高分子と有機低分子化合物との相互作用を、非経験的フラグメント分子軌道 (*ab initio* Fragment Molecular Orbital、FMOと略す) 法で計算し、解析する量子化学計算ソフトウェアである。FMO法は、タンパク質やDNAなどの分子をフラグメントと呼ぶアミノ酸残基や複素環塩基に分割し、そのフラグメントモノマーとフラグメントダイマーについて個別に分子軌道計算を行って、分子全体のエネルギー、電子密度、フラグメント間の相互作用エネルギーなどを算出する方法で、分子全体を一度に扱わなくてもよいため、比較的小型のクラスタコンピュータでも大規模な生体分子系の計算を現実的な時間でできるという特徴を持っている。¹¹⁻¹³⁾フラグメントは自動分割によるが、手動分割も可能である。このソフトには、BioStation Viewerという可視化・解析のための専用ツールが付属し、これを使えばFMO計算の条件設定や結果の表示が容易に行えるようになっている。

医薬品の分子設計や酵素の機能を量子化学的に研究することを目指している人は、ABINIT/MPおよびここでは詳しく紹介できなかったタンパク質密度汎関数計算ソフトウェアProteinDF¹²⁾について、一度それらの使用を考えてみてはどうか。

分子化学計算の実行

1 Spartanによる分子化学計算

最近の有機化学関係の教科書には、簡単な有機化合物について、静電ポテンシャルマップ (Electrostatic Potential Map) という青や赤できれいに色分けされた図がよく見られる。このマップは、分子の電子密度表面に静電ポテンシャルの値をプロットしたもので、分子中の正あるいは負に帯電した部分やその分子の形状を知るのに便利である。“一方の分子の正電荷に富んだ部分と他方の分子の負電荷に富んだ部分とは互いに引き合う” というのが化学反応の基本でもあるので、量子化学計算で静電ポテンシャルマップを算出すると、対象とする分子の反応性を容易に知ることができる。Spartanでの計算例として、HF/6-31G(d)基底系¹⁴⁾で算出した非ベンゼン系芳香族炭化水素アズレンの静電ポテンシャルマップを図1に示した。図中、青色の強い箇所は正電荷に、赤色の強い箇所は負電荷に富んだ領域である。また、同じくアズレンのフロンティア分子軌道、HOMOやLUMO、を図2に表示した。

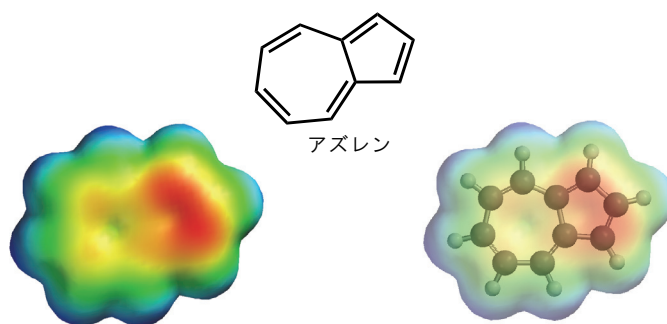


図1. アズレンの静電ポテンシャルマップ 左がsolid表示、右がtransparent表示

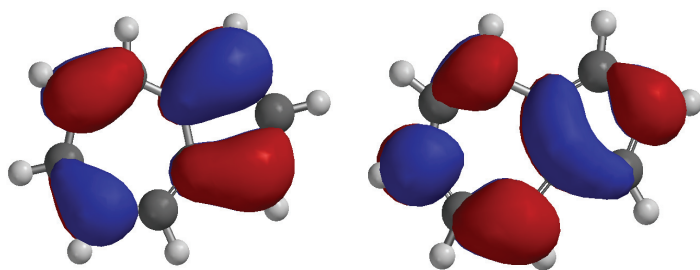


図2. アズレンのHOMO (左)とLUMO (右)

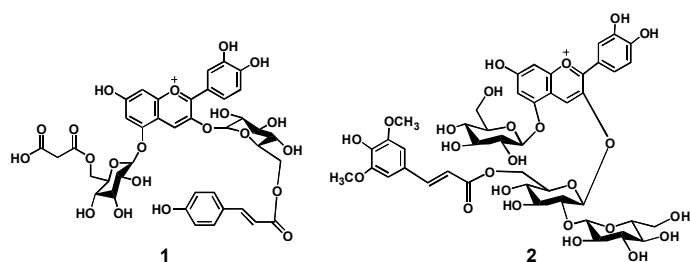


図3. 赤ジソアントシアニン1と赤キャベツアントシアニン2

著者の研究室 (<http://chemnaobic.sp.ous.ac.jp>) では、ゼミの学生の有機化学や生物化学の勉強に、Spartanを使用した有機分子や生体分子の構築と構造最適化計算、エネルギー計算、また、Diels-Alder反応や S_N2 反応の遷移状態計算などを取り入れている。分子の姿、形や反応の様子をコンピュータで実際にみることができるので、学生にはすこぶる好評である。

2 Gaussianその他の計算化学ソフトウェアによる分子化学計算

赤や青紫系の色を呈するアントシアニンは、現在までに400種類以上が発見され、比較的安定な天然色素である。そのため酸化防止剤として使用されているだけでなく、合成着色料に比べると安全性が高いことや、自然な色合いを持つといったことから、ベリー類のジャムや赤飯などの加工食品の着色に幅広く利用されている。また、動脈硬化やガンなどの原因となる余分な活性酸素の除去、皮膚に含まれているコラーゲンを結びつけその働きを強くする美肌効果、さらに脂肪の吸収を抑えて、身体全体のバランスを整え、ダイエットに効果があると言われている。最近、アントシアニンを豊富に含むブルーベリーが、目の働きを良くする視力回復の食材として注目されている。

ここでは、分子化学計算の実際の研究例として、アントシアニン色素の安定性の要因を探るために行った立体配座探索計算および量子化学計算について紹介する。¹⁵⁾

まず、シアニジン骨格を持つ赤ジソ1、赤キャベツ2に含まれる2種類のアントシアニン色素分子の構造 (図3) をMacroModelで構築した後、OPLS-AA力場、¹⁰⁾ GB/SA水溶媒モデル、収束条件を0.001kJ/molに設定した分子力学計算により、エネルギーの極小化を行った。ついで、モンテカルロ法の一つであるMixedMCM/low-Mode法を用い、最小エネルギー構造から20kJ/mol以内の構造を算出した。これにより、赤ジソ1は233個、赤キャベツ2は285個の配座構造が得られた。引き続いて、それぞれの色素分子の全算出構造に対し、MacroModel計算エンジンの中のクラスタ解析機能 (XCluster) を利用したクラスタ計算を行った。クラスタとは集まりのことを意味し、類似した構造でグループに分け、重要クラスタを絞り込んでいくのがクラスタ解析計算である。

赤ジソアントシアニン1のクラスタ解析においては、芳香族有機酸 (パラクマル酸) 残基とシアニジン色素骨格がスタッキングしたグループIと、スタッキングしていないグループIIに分けた。構造数が多いグループIには、最小エネルギー構造と最多配座構造が含まれているため、グループIはグループIIに比べると、より重要な構造の集まりではないかと判断し、グループIについてさらにクラスタ解析を行った (この解析では最小エネルギー構造と最多配座構造に注目した)。その結果、最小エネルギー構造を含むクラスタX (構造数4個) と最多配座構造を含むクラスタY (構造数1個) にまで絞り込むことができた。最終的には、233個の構造から重ねるとほとんどズレのない4個の類似した配座構造の集まり3まで絞り込むことができた。(図4)¹⁶⁾

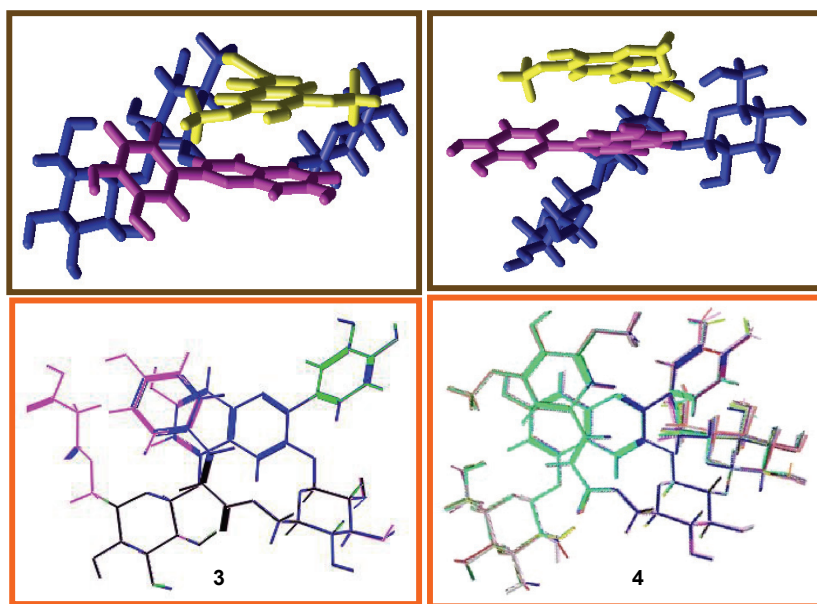


図4. 赤ジソアントシアニン4構造の重ね合わせ3と赤キャベツアントシアニン17構造の重ね合わせ4

赤キャベツ2のクラスタ解析では、糖と芳香族有機酸 (シナピン酸) がシアニジン色素骨格を挟み込むような構造の集まりと、有機酸のみ色素骨格に対して平行に覆いかぶさっている集まり、そして有機酸も糖残基もシアニジン骨格に対して覆いかぶさっていない集まりの3つのグループに分類した。その後、赤ジソアントシアニン1と同様な手順で再度クラスタ解析計算を行い、288個の配座構造を17個の類似構造4まで絞り込んだ。(図4) それら17個は、赤ジソアントシアニン1の場合と同じようなスタック構造が認められ、シアニジン色素骨格にシナピン酸芳香環がほぼ平行に覆いかぶさっているのが特徴的であった。

さらに、重ね合わせた配座構造、3（4個）と4（17個）、の中からそれぞれの最小エネルギー構造を取り出し、GaussianによるHF/6-31G(d)レベルでの量子化学計算から、フロンティア分子軌道、HOMOとLUMO、を算出した。図5は、それらの軌道をGaussViewで可視化し、表示したものである。¹⁷⁾

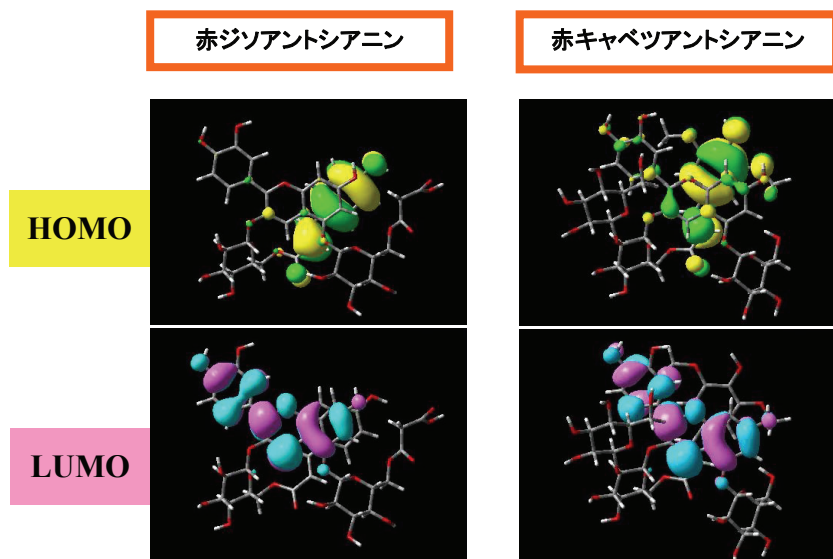


図5. 赤ジオアントシアニンおよび赤キャベツアントシアニンのHOMOとLUMO

以上行ったクラスタ解析計算や量子化学計算による分子化学計算シミュレーションの結果から、芳香族有機酸グループを有するアントシアニン系色素の安定性に寄与していると考えられるいくつかの知見①-③が得られた。

① 最安定配座のゆらぎ

最安定配座と類似した比較的多くの立体配座が存在する。

② スタック構造の形成

芳香族有機酸グループによりシアニン色素骨格が保護されている。

③ フロンティア分子軌道の局在化

化学反応に関与するHOMOとLUMOが芳香族有機酸部位に集中している。

この中で、特に、②のシアニン骨格平面と芳香環平面がほぼ平行に重なり（スタック構造）、その周りを糖残基が包み込むような構造を形成することが、芳香環アントシアニン色素の安定性の大きな要因であると判断している。この判断が正しいものであると直ちに断定することはできないが、このような結果が現実的な時間で算出され、実際に観察できることは、もっぱら分子模型を活用している著者のような実験化学者にとって、以前には考えられなかったことであり、魅力的、感動的でさえある。近い将来、計算プログラムやコンピュータのさらなる発展に伴い、計算化学ソフトウェアによるシミュレーションが、実験化学に携わる者にとって、理論、実験と同程度に、あるいはそれ以上に必要不可欠な研究手法になることが期待される。

連成分子化学計算プラットフォームの紹介

上述のように、計算化学シミュレーションが実験系の研究者の必須の手法となるためには、コンピュータやソフトウェアを含めた分子化学計算システムが情報計算技

術を専門としない実験化学者にとって“使い勝手の良いもの”でなくてはならない。しかしながら、本稿のアントシアニン系色素の分子化学計算からも明らかのように、実際のシミュレーション研究実験では、複数の計算様式の異なるソフトウェアを組み合わせて連続的に使うことが多い。例えば、分子力学系計算ソフト、ついで量子化学系計算ソフトといったように。また、それぞれのソフトウェアは大半のものが別個の言語、いわゆる“方言”のようなものを使っているため、互換性に乏しいことも事実である。さらに、計算規模が大きく、複雑になるにつれ、計算時間や計算精度の関係などから、計算機そのものについての知識が少なからず必要となる。

著者の研究室ではHPCシステムズ社 (<http://www.hpc.co.jp/>)と共に、実験化学者や実験生化学者にとって“使い勝手の良いもの”、“使い勝手の良い分子化学計算システム”の構築を目指して、“連成分子化学計算プラットフォーム”と銘打ったシステムを、目下、開発中である。HPCシステムズ社は、当初から、ハードウェアとソフトウェアを統合した計算環境の構築¹⁸⁾を積極的に進めている企業であり、最近では、

Webブラウザを使って簡単にGaussian量子化学計算を始められるサービス「@SIM」を実施している。

“連成分子化学計算プラットフォーム”は、これまで著者の研究室で行ってきた分子計算の手順に基づいて、(Spartan) - Amber - Gaussian, あるいはPDBファイル - Amber - (ABINIT-MP/BioStationやProteinDF)などと続く分子計算の複雑な流れを、誰でも簡単にWebブラウザ経由で実行（分子の構築や計算設定と指示、および計算結果の表示と可視化）できるようにシステム化したものである。（図6）HPCシステムズ社との連携により、“連成分子化学計算プラットフォーム”をより完璧な形で提供すると同時に、廉価で消費電力の少ない、初心者が安心して使える計算機の普及に努めたいと願っている。本計算プラットフォームが原動力となり、実験系研究における計算化学シミュレーション技術の地位の確立が加速されるならば、著者望外の喜びである。

連成分子化学計算プラットフォーム 孫の手システム

従来計算

- ◆ 悪夢のような煩雑さ
- 複雑なコマンド入力
- 入力の「方言」の修正
- Amber が動くまでに数ヶ月

孫の手計算

- ◆ 簡単Webブラウザ操作
- コマンド自動実行
- ファイル自動修正

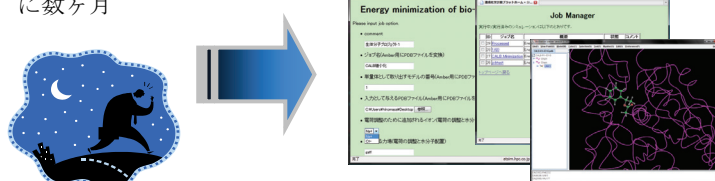


図6. 連成分子化学計算プラットフォーム

◆参考文献とミニノート◆

- 直島好伸, “生命情報科学と生命科学—コンピュータで生体分子を解析する—” 菊池慎太郎、青江誠一郎 編著、岡本威明、佐藤健三、直島好伸、長谷川 靖 著「はじめの生命科学」第4章、三共出版、2009年。
- 森 義裕、服部洋介、直島好伸, “エイズ治療薬の効能と副作用の評価に向けた生体分子量子化学計算” 第28回日本シミュレーション学会大会発表論文集、155-158 (2009) .
- 佐藤文俊、平野敏行、阿部敏彦、上村典子、恒川直樹、西村康幸、山口智美、湯川英宣、石川健太郎、千葉貢治, “密度汎関数法によるタンパク質全電子シミュレーション” 第28回日本シミュレーション学会大会発表論文集、163-166 (2009) .
- 藤本 博 編著、森 聖治、中村栄一、辻 孝、河合英敏、大和田智彦、吉澤一成、吉田潤一、吉良満夫、高橋まさえ 著「有機量子化学」、朝倉書店、2001年。
- Edited by F. Maseras and A. Lledós, *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 2002.
- S. M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, Wiley, Hoboken, NJ, 2007.
- 例えば、「Spartan を用いた計算化学実験」というワークショップでは、ショート、ベーシック、およびアドバンスの3つのコースが開催されている。
- ミクロの世界の粒子である電子の運動状態を表す方程式をシュレディンガー(Schrödinger)の方程式と呼んでいる。マクロの世界の粒子の状態を表すニュートン(Newton)の運動方程式に相当するもの。ハートリーフック法は、電子の質量は原子核に比べてかなり軽いので、電子から見れば原子核は止まっていると考えて差しつかえないという、ボルン-オッペンハイマー(Born-Oppenheimer)近似などを導入した後、さらに、多電子系のシュレディンガー方程式を1電子系、つまり個々の電子の集合で表し、これをスレーター(Slater)行列式で近似する方法である。
- Gaussian を購入すると、ガウシアン社発行の「電子構造論による化学の探求 第二版」、Foresman and Frish 共著、田崎健三 訳、というGaussian 計算の説明本が付いてくる。初心者には少し難解かもしれないが、正確なGaussian計算の実行と結果の評価のために、じっくり読んでおくことが望まれる。分子計算の専門用語などの説明もあり、何より日本語であることが初心者には有難い。最近、Gaussian 計算の実例などを記した本が出版されたので、以下に紹介しておく。
 - ・「Gaussian プログラムで学ぶ情報化学・計算化学実験」堀 憲次、山本豪紀 著、丸善、2006年。
 - ・「すぐできる量子化学計算 ビギナーズマニュアル」平尾公彦 監修、武次徹也 編、講談社サイエンティフィック、2006年。
- 詳細は省くが、分子力学(Molecular Mechanics)法などでエネルギー極小化計算を行い、構造を調整する際に指定するパラメータであって、その名称だけでも知っておくと心強い。MacroModel には、MM2, MM3, AMBER, AMBER94, MMFF, OPLS, MMFFs, OPLS-AA, OPLS2001, OPLS2005 など、多彩な力場が備えられている。
- 佐藤文俊、中野達也、望月祐志 編著、上村典子、恒川直樹、西村康幸、平野敏行、吉廣 保、甘利真司、加藤昭史、小林将人、田中成典、福澤 薫 著「プログラムで実践する生体分子量子化学計算 ProteinDF/ABINIT-MPの基礎と応用」、森北出版、2008年。
- 柏木 浩 監修著、佐藤文俊、恒川直樹、吉廣 保、平野敏行、井原直樹 著「タンパク質密度汎関数法」、森北出版、2008年。
- Edited by D. G. Fedorov and K. Kitaura, *The Fragment Molecular Orbital Method. Practical Applications to Large Molecular Systems*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2009.
- 最近の量子化学計算では標準的な基底系で、6-31G* とも書く。基底系というのは、分子軌道を数学的に表現するために何種類かの関数を組み合わせたもので、分子中の電子の振る舞いを表しているものだと考えると理解しやすい。実際の量子化学計算は、このような基底系に理論的な計算手法を指定して行う。例えば、ハートリーフック法で6-31G(d)基底を使用するとか、あるいは密度汎関数法^{12,19)}で6-31G(d)基底を使用するとか、というふうに計算条件を決めて実行する。当然のことながら、より関数の数が多い大きな基底系を使用すれば、分子軌道をより正確に記述できるのだが、計算時間が長くなり、コンピュータに対する負荷も増大する。
- 森 義裕、亀谷英美子、直島好伸, “アントシアニン系色素の安定性に関する分子シミュレーション” 第25回日本シミュレーション学会大会発表論文集、191-194 (2006) .
- MacroModelでの計算はMacroModel Version 8.1、条件設定や画像表示はMaestroによる。
- Gaussianの計算はGaussian03、計算の条件設定や分子軌道などの結果の表示はGaussView、Version 3.09で行った。Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004. GaussView, Version 3.09, Roy Dennington II, Todd Keith, John Millam, Ken Eppinnett, W. Lee Hovell, and Ray Gilliland, Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2003.
- 英 憲悦、渡邊啓正、南本和秀, “大並列計算向け低コストクラスタの提案” 第28回日本シミュレーション学会大会発表

論文集、139-142 (2009) .

- 19) 密度汎関数法(Density Functional Theory, DFT)は、系のエネルギーが電子密度によって決まるというホーヘンベルグ-コーン(Hohenberg-Kohn)の定理に基づいている。コーンは、Gaussianの項で紹介したポープルとともに1998年のノーベル化学賞を受賞した。分子の構造や反応性を解明するには、分子中のすべての電子の状態、いわゆるその系の全

エネルギーを知る必要があるため、通常の量子化学計算法は、大きな分子であっても分子中の電子をそれぞれ1個ずつすべて計算している。これに対して密度汎関数法というのは、電子密度の関数をさらに関数化(関数の関数、すなわち汎関数という)してエネルギーを定義するもので、その計算が分子中の電子の数に依存しないことが特徴である。

量子化学計算ソフトウェア

Gaussian, GaussView



販売元



Gaussianは、世界中で最も広く利用されている量子化学計算ソフトウェアです。

量子化学の基本的法則を基にし、分子構造・様々な分子特性・エネルギー・系の振動数などを予測出来ます。適用範囲は、安定構造だけではなく、短寿命中間体・遷移状態構造といった実験的に観測困難もしくは不可能な化合物まで広がっています。それにより、広範囲な条件下での分子や反応の研究に用いることが可能です。

主な機能

■ シングルポイントエネルギー計算

- ・ エネルギー
- ・ 分子軌道
- ・ 物性値 (ダイポールモーメント、NMR、etc.)

■ 構造最適化

- ・ 極小構造
- ・ 遷移状態構造

■ 振動数計算

- ・ IR、ラマンスペクトル
- ・ 極小あるいは遷移構造であることの確認

動作環境

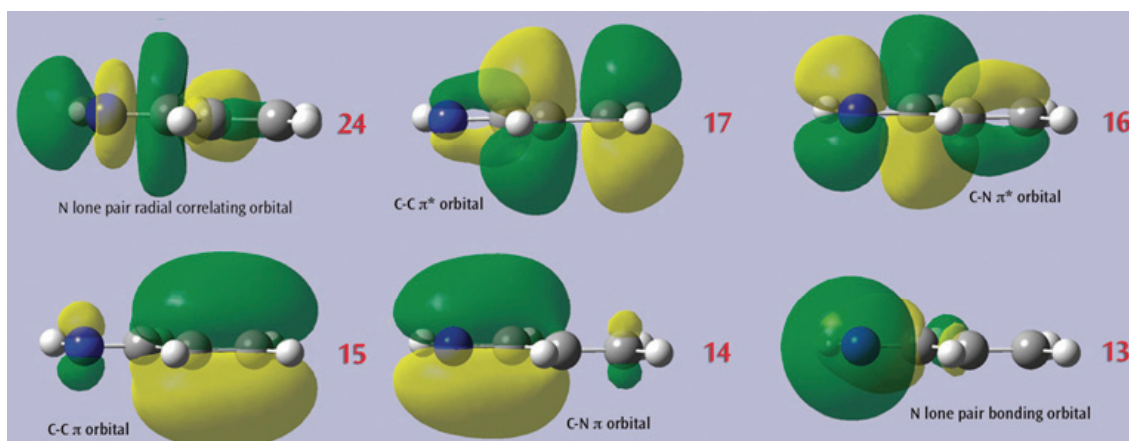
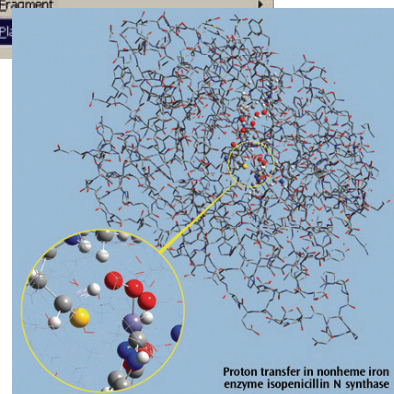
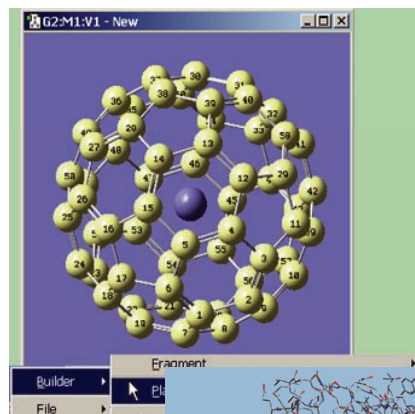
■ Windows

CPU : Intel Pentium 4, Celeron, Xeon, AMD Athlon, AMD Phenom II
OS : Windows XP, Server 2003, Vista (Home Basic, Business and Ultimate)
メモリ : 1 GB以上 ディスクスペース : 700MB以上

■ Mac

CPU : Mac G4, G5, Intel
OS : Mac OS X 10.4.11以降
メモリ : 1 GB以上 ディスクスペース : 700MB以上

■ Unixシステムについてはお問い合わせください。



※価格についてはお問い合わせ下さい。

分子モデリングを授業に導入するコツ

(2) 静電ポテンシャルマップの利用

東邦大学理学部

東邦大学複合物性研究センター

教授 幅田 揚一

分子モデリングによるグラフィックスの最大の特長は分子表面にさまざまなプロパティを重ね合わせることができる点である。この中でも、最近多くの教科書で使われているのが静電ポテンシャルマップ¹⁾である。有機化学を学ぶ学生が最初に遭遇する難所、すなわち“矢印による電子の移動”の意味を静電ポテンシャルマップの利用によって容易に理解させることができる。

静電ポテンシャルとは点正電荷と分子中の原子核や電子との相互作用のエネルギーのことで、点正電荷を正に荷電した領域（電子に乏しい領域）に近づけたときに点電荷-分子相互作用（斥力）が生じ、その静電ポテンシャルは正になる。逆に点正電荷が負に荷電した領域（電子に富んだ領域）に置かれた場合は引力的な相互作用が働き静電ポテンシャルは負

になる。したがって分子のまわりで点正電荷を動かすことによって、分子全体の電荷分布を関数化することができる。この静電ポテンシャルの値を異なる色（虹色）を用いて分子のファンデルワールス表面に表示したものが静電ポテンシャルマップである。

多くの教科書では一置換ベンゼンの配向性を説明するために図1のような共鳴構造式を使っている。

静電ポテンシャルマップを利用することによりこれらの電子の様子を視覚化することができる。

図2はアニリンと安息香酸へのオルト、メタ、およびパラ位にそれぞれニトロニウムイオンが攻撃したカチオン中間体の静電ポテンシャルマップを示したものである²⁾。

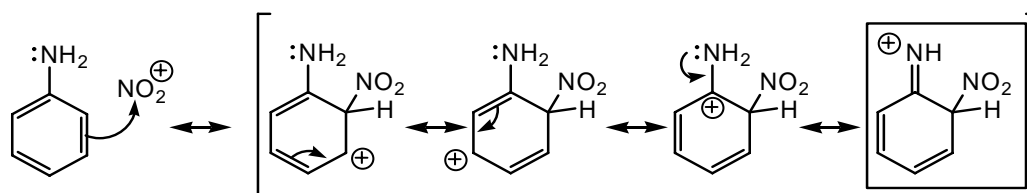


図1. アニリンに対するオルト攻撃を示す中間体の共鳴構造式

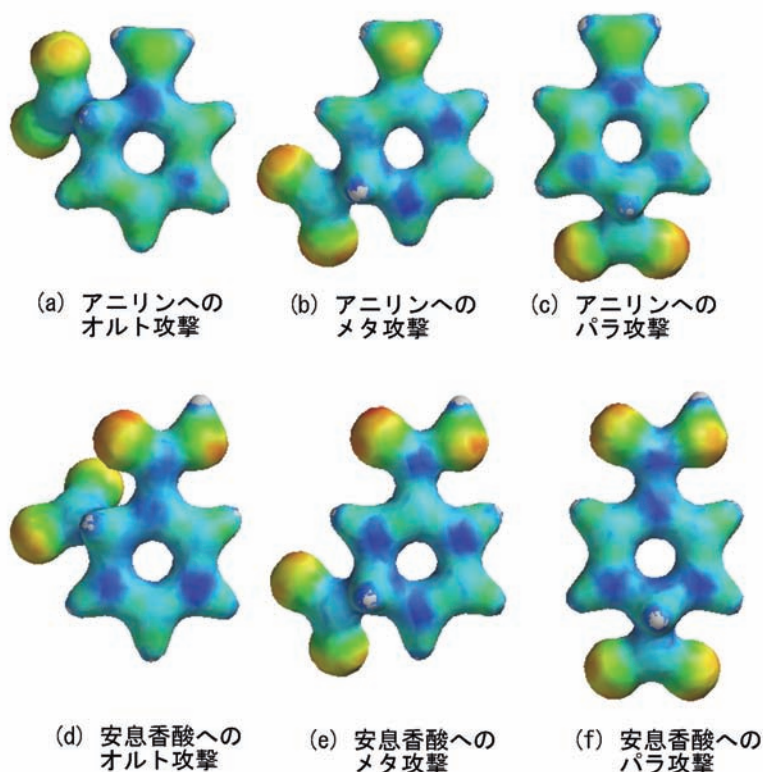


図2. アニリンと安息香酸に対するニトロ基のオルト、メタ、およびパラ攻撃の様子を示す静電ポテンシャルマップ

これらの図で青く（濃く）示されているところは電子に乏しいところ（図2でカチオンとなっている場所）を示している。アニリンのニトロ化ではオルト位(a)とパラ位(c)に攻撃した場合、アミノ基が結合している炭素上の電子密度が低いのがわかる。この炭素にアミノ基から電子が供与されるとベンゼン環が安定化するがメタ位の攻撃(b)ではそのような効果は見られない。したがってアミノ基はオルト-パラ配向性であると説明できる。これとは逆に安息香酸のニトロでオルト位(d)とパラ位(f)にニトロニウムイオンが攻撃すると電子吸引性基であるカルボキシル基（カルボニル炭素も電子密度が低いのがわかる）が結合している炭素上の電子密度が低下し、ベンゼン環を不安定化する。メタ位の攻撃(b)ではそのような不安定化がないためカルボキシル基はメタ配向性であると説明できる。

置換反応などを説明する際には静電ポテンシャルを一緒に表示した反応のアニメーションを使って電子の移動や分子軌道が変化の様子を見せている（図3）。このほか、HOMOとLUMOの様子を表示することも可能であり、ジョーンズ有機化学には反応が起こるときのHOMOとLUMOが変化の様子のアニメーションソフトが添付されている³⁾。

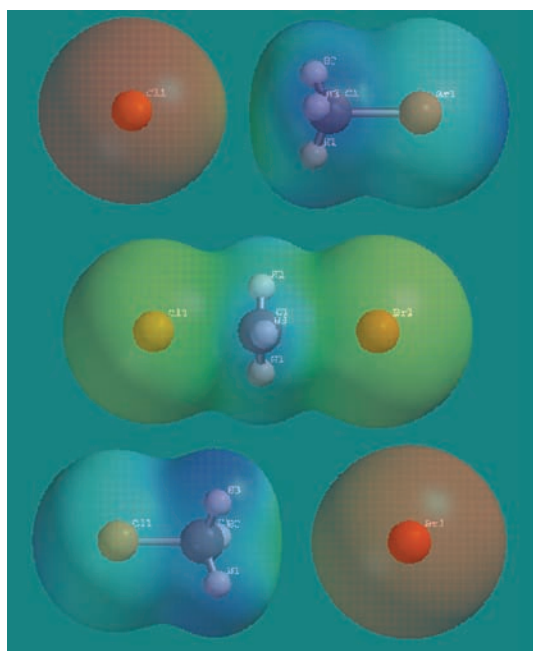


図3. 臭化メチルと塩化物イオンのS_N2反応の様子

筆者が担当している機器分析化学Ⅱ（質量スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル、UV-Visスペクトル）ではIRにおける分子振動の様子や¹H NMRスペクトルにおけるプロトンの電子密度の違いによるケミカルシフトの違い、および磁気異方性効果などを視覚的に説明するために分子モデリングを利用している。図4はクロロホルム（CHCl₃）、ジクロロメタン（CH₂Cl₂）、クロロメタン（CH₃Cl）の静電ポテンシャルマップを示している⁴⁾。

静電ポテンシャルの値と色の関係をそれぞれの分子で同じにしてやると、どの分子の水素が最も電子に乏しい水素であるかを色で判断できるようになる。このようにして表示したクロロホルム、ジクロロメタン、クロロメタンを見ると、明らかにクロロホルムの水素が、最も濃い青となっており、次いでジクロロメタン、クロロメタンの順になっている。これ

は、クロロホルムにおけるプロトンの周りの電子密度が三つの分子の中でもっとも低く、次いでジクロロメタン、クロロメタンの順に電子密度が低いことを意味している。そのため、クロロホルムを外部磁場の中に入れた場合、メチンプロトンが感じる磁場は周りに“電子の布団”が薄いためそれほど弱められないが（弱く遮蔽されている）、ジクロロメタン、クロロメタンではプロトンの周りに“電子の布団”がクロロホルムよりも厚いため（クロロホルムより遮蔽が強い）、それらのプロトンが感じる磁場は与えられている外部磁場より弱く感じて低い周波数側（高磁場側：スペクトルの右側）で共鳴することになる。

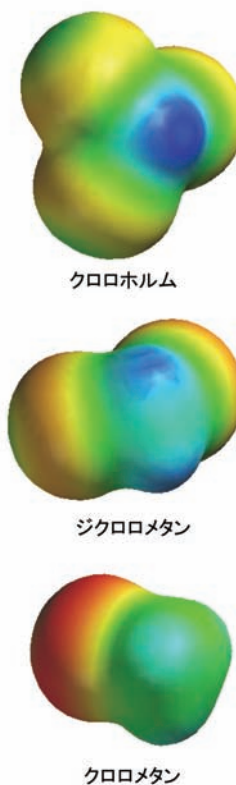


図4. クロロホルム、ジクロロメタン、クロロメタンの静電ポテンシャルマップ

磁気異方性効果を説明するためにも静電ポテンシャルを用いることができる⁴⁾。図5にアルカン、エチレン、およびアセチレンのケミカルシフト値の予想と実際に観測されるδ値を示す。

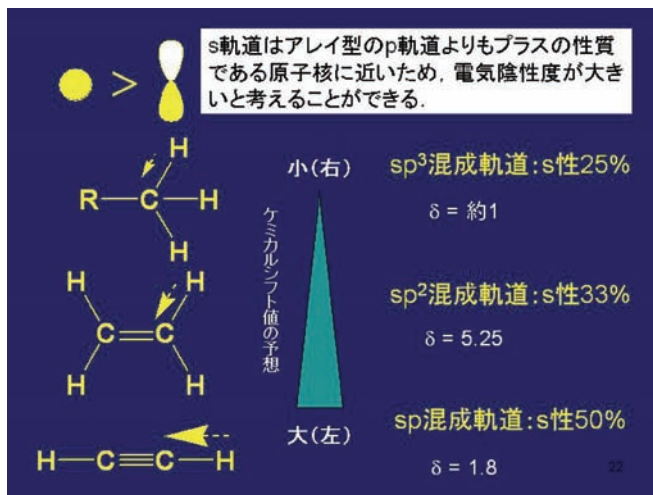


図5. 電気陰性度によるプロトン位置の予想と実測値

アルカンは sp^3 、エチレンは sp^2 、アセチレンは sp 混成軌道であり、混成軌道のs性はそれぞれの25% ($sp^3=s+p+p+p$ であるためs性は1/4)、33%、50%である。s軌道とp軌道を比較するとアレイ型のp軌道とくらべて球状のs軌道の方が正電荷を持つ原子核に近い場所にいるため、s軌道の電気陰性度がp軌道の電気陰性度より大きいと考えることができる。その結果、各炭素の電気陰性度の大きさは sp^3 混成軌道からなるエタンが最も小さく、次いで sp^2 混成軌道からなるエチレン、そして sp 混成軌道からなるアセチレンが最も大きい。これらの結果をもとに各化合物のケミカルシフトの大きさを予想すると、「アセチレンのプロトン>エチレンのプロトン>アルカンのプロトン」となる。しかしながら、実際アセチレンのケミカルシフトは約 δ 1.8と、予想よりもきわめて高磁場側に観測される。

アセチレンでは外部磁場方向と同じ方向に三重結合が配向したときに最も磁気異方性効果が大きく、一方、エチレンやアセチレンは外部磁場方向に対して二重結合が直交したときに最も磁気異方性効果が大きいと説明されるが、同じ多重結合でありながら磁気異方性効果が最大となる方向が二重結合と三重結合で異なるかがどの教科書にも記載されていない。通常、教科書ではアセチレンの π 軌道は図6のように記載されているがこの図を見ただけでは説明することができない。

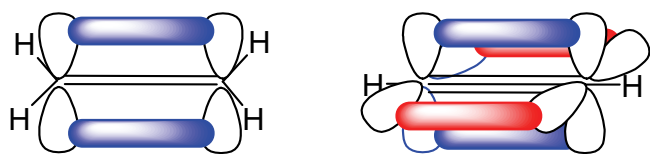


図6. エチレンとアセチレンの π 軌道

図7にエチレン、アセチレン、およびベンゼンの静電ポテンシャルを示す⁴⁾。エチレンは二重結合に対して π 電子が立ったように存在するが、アセチレンでは分子のまわりをドーナツのように取り囲んでいることがわかる。したがってアセチレンの π 電子が外部磁場に対して直交のとき、すなわちアセチ

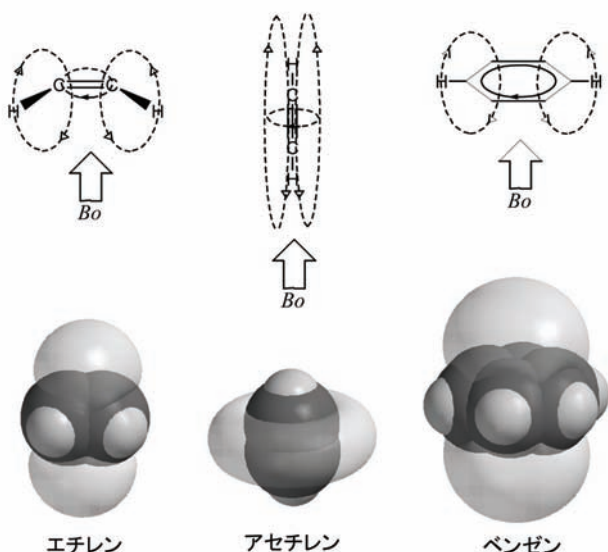


図7. エチレン、アセチレン、ベンゼンの静電ポテンシャル等値面

レンの三重結合が外部磁場と同じ方向に向いたときに最も誘起磁場が生じやすいことが理解できる。この結果、三重結合の両端に結合しているアセチレンプロトンが外部磁場と逆の誘起磁場の影響を受けて予想よりも極めて小さいケミカルシフト値をとると説明できる。同様に、静電ポテンシャルを表示することによってベンゼンの環電流効果も視覚的に説明することができる。

以上、2回にわたってコンピュータ分子モデリングによって得られるグラフィックデータの視覚化教材としての利用例について述べてきた。ほんの少しの工夫によってコンピュータ分子モデリングソフトは学生に化学の楽しさを感じてもらうための“魔法のフラスコ”になるのではないかと考えている。

本稿を作成するにあたり、ウェイブファンクションの内田典孝氏と高橋美弥子氏に多大なる協力をいただいた。また、東邦大学理学部化学科桑原俊介講師にもお手を煩わせた。この場をお借りして感謝申し上げます。

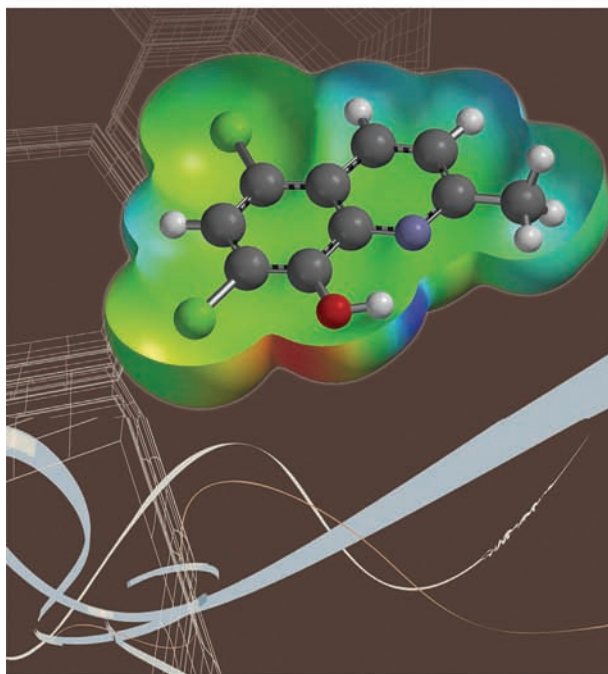
◆ 参考文献 ◆

- 1) W. J. Heher, *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, p72, Wavefunction Inc., 2003.
- 2) 幅田揚一、赤堀 禎利、分子モデリングを利用した有機化学の授業:一置換ベンゼンの置換基効果を視覚化する、*化学と教育*, **49**, 32-33 (2001).
- 3) S. A. Fleming, P. B. Savage, G. R. Hart, *Organic Reaction Animations*, ジョーンズ 有機化学第2版、東京化学同人、2000.
- 4) Y. Habata and S. Akabori, Teaching $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy using computer modeling. *J. Chem. Educ.*, **78**, 121-123 (2001).



Spartan'08

[スパルタン] For Windows



分子を構築、計算し結果の表示を行う分子モデリングソフトウェアの決定版 Spartan(スパルタン)シリーズ。さらに進化した Spartan'08 が新登場です。これまでスパルタンシリーズをお使いの方、他の分子モデリングソフトウェアをお使いの方、またこれからご検討になる方もぜひ一度 Spartan'08 をお試しください。

マルチコア環境に対応

Quad-Core までのプロセッサ環境に対応した並列化処理を導入、データ処理速度が向上しました (Full Edition の場合)。

新しい溶媒モデルを採用

イオンに対する精度が向上しました。

NMR の充実

¹³C の化学シフトに補正式を導入し、実験値をより正確に再現、また ¹H の化学シフトにはカップリングも導入し、虫眼鏡ツールでピークが分かっているのを確認できるようになりました。

データベースを充実

SMD (Spartan Molecular Database) を拡張、低分子 15 万件の構造を内蔵しました (オプションでフルセットの場合)。既知の構造は計算の必要がなく操作時間を短縮できます。Life Chemicals、Maybridge のライブラリを追加、配座ライブラリを内包し類似性解析などに使用できます。

Spartan ファイル形式の拡張

MS Word/PowerPoint/Excel などの外部ファイルを Spartan ファイルに埋め込むことが可能となり、関連ある情報を内包できるようになりました。

動作環境システム

- Intel Pentium III以上またはAMD Athlon
- Windows XP、VISTA、7
- Microsoft Internet Explorer 6以降
- メモリー実装 : XPは1GB、VISTAは2GB以上
- 空きディスク容量 : 60GB
- CD/DVD-ROMドライブ
- モニター解像度 1024×768以上

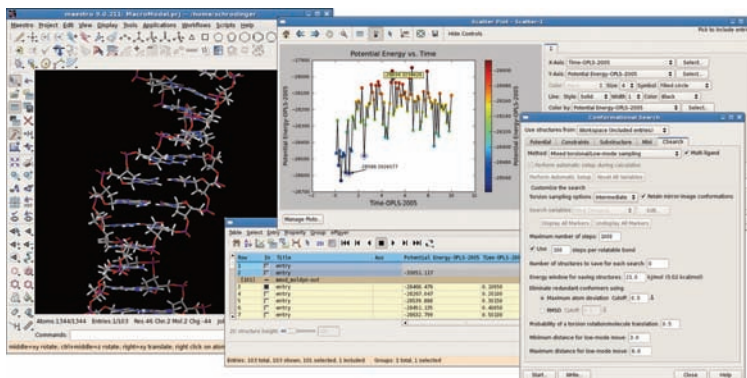
価格表

コード No.	メーカーコード	品 名	容 量	希望納入価格(円)
303-88081	S8F-CW	Spartan'08 Full Edition for Corporate (Windows) スパルタン'08 フル、企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	600,000
302-88051	S8E-CW	Spartan'08 Essential Edition for Corporate (Windows) スパルタン'08 エッセンシャル、企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	360,000
303-88101	S8F-GW	Spartan'08 Full Edition for Government (Windows) スパルタン'08 フル、政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	444,000
306-88071	S8E-GW	Spartan'08 Essential Edition for Government (Windows) スパルタン'08 エッセンシャル、政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	288,000
300-88091	S8F-EW	Spartan'08 Full Edition for Education (Windows) スパルタン'08 フル、教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	240,000
309-88061	S8E-EW	Spartan'08 Essential Edition for Education (Windows) スパルタン'08 エッセンシャル、教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	138,000
300-88111	S8SA-PW01	Spartan Student Edition, Single Pack Access Code (Windows) スパルタン、学生向け、1ライセンス (ウィンドウズ版)	1セット	12,000
307-88121	S8SU-DW01	Spartan Student Edition, Single Pack USB Dongle Set (Windows) スパルタン、大学向け、1ライセンス (ウィンドウズ版)	1セット	72,000
304-88131	S8SU-DW10	Spartan Student Edition, 10 License Pack (Windows) スパルタン、大学向け、10ライセンスパック (ウィンドウズ版)	1セット	照会
301-88141	S8SU-DW30	Spartan Student Edition, 30 License Pack (Windows) スパルタン、大学向け、30ライセンスパック (ウィンドウズ版)	1セット	照会
308-88151	S8SU-DW50	Spartan Student Edition, 50 License Pack (Windows) スパルタン、大学向け、50ライセンスパック (ウィンドウズ版)	1セット	照会
303-88341	SMDO-CW	Spartan Molecular Database Option for Corporate (Windows) スパルタン モレキュラー データベース オプション、企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	75,000
307-88361	SMDO-GW	Spartan Molecular Database Option for Government (Windows) スパルタン モレキュラー データベース オプション、政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	56,000
300-88351	SMDO-EW	Spartan Molecular Database Option for Education (Windows) スパルタン モレキュラー データベース オプション、教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	28,000

●希望納入価格には消費税等が含まれておりません。

MacroModel The most trusted name in molecular modeling software

MacroModelは米国コロビア大学のProf. W.Clark Stillらによって開発された分子力学系の分子設計支援システムです。有機低分子から生体高分子まで、幅広く最適化された力場パラメータと他の追従を許さぬ強力な各種配座探索機能をはじめとする多彩な計算手法、そして操作性に優れたMaestroユーザーインターフェース(GUI)により計算化学を初めて行う人から上級者の方まで幅広いニーズをサポートする計算プログラムです。



Powerful molecular mechanics software package

- 有機低分子から生体高分子まで幅広く対応する MacroModel の力場パラメータ
 - MM2*, MM3*, AMBER*, OPLS, AMBER94, MMFF, MMFFs, OPLS2001, OPLS2005
 - Lewis構造による構造チェック機能と構造修復
 - MMFF, MMFFs, OPLS2001, OPLS2005対応
 - 1点エネルギー計算：Force Field Viewer によるパラメータ表示
 - 構造最適化計算
 - 6種類のエネルギー最適化アルゴリズムを搭載
 - 最適な non-bonded エネルギー項の評価：Bond Dipole Cutoffs (BDCO) を搭載
 - Premin コマンド：コマンドラインから大量のリガンド構造をバッチ処理にて構造最適化
 - 複数化合物および収集した配座に対する連続した構造最適化計算 (Multiple Minimization)
 - 各溶媒間 (H₂O, CHCl₃, Octanol) の分配係数 (LogP) の算出
 - 強力な配座探索機能：単分子の内部座標探索、受容体活性サイト内でのリガンド分子の移動と内部座標探索、全構造および部分構造での配座探索等、幅広いシミュレーションが可能
 - 分子動力学計算：Stochastic Dynamics, Molecular Dynamics
 - 複合モードシミュレーション：Monte Carlo/Stochastic Dynamics
 - Simulated Annealing
 - リガンド - レセプター間相互作用エネルギー評価機能 (eMBrAcE)
 - 結合状態を評価する2つのモードを搭載
 - Interaction Mode：受容体 - リガンド間を構成するエネルギー成分を評価
 - Energy Difference Mode：eMBrAcE_Energy $\Delta E = E_{Complex} - (E_{Receptor} + E_{Ligand})$ により結合時のエネルギー変化を評価。配座探索でも利用可能
 - 振動モードの選択・計算・視覚化 (VIBR, VBR2)
 - Automatic Position of Molecule (COPY/ALGN)
 - 蛋白質複合体モデルのリガンド部位をリファレンスとし、新規計算対象のリガンド群を自動的に活性サイトに配置。各配座探索機能や eMBrAcE と組合せることで、精度の高いドッキングシミュレーションを実現
 - 発生配座に対する対称性を考慮した重ね合わせ機能 (MMSYM)
 - リガンド - レセプター間のドッキングスタディ (リガンド分子の移動と回転)
 - XCluster：計算より排出された化合物の配座アンサンブル中から幾何学的に類似した配座クラスタを探索するプログラム (Linux のみ利用可)
 - MINTA (オプション)：真空中あるいは溶液中での複合体の自由エネルギーを算出 etc...
- 記載の商品名等は各社の登録商標、または商品場合があります。
 ■ 本カタログの仕様は予告なく変更する場合があります。
 ■ 価格についてはお問い合わせ下さい。

- 本文に記載しております試薬は、試験・研究の目的にのみ使用されるもので、「医療品」、「食品」、「家庭用品」などとして使用できません。
- 希望納入価格には消費税等が含まれておりません。

和光純薬工業株式会社

本社 ☎540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 ☎(06) 6203-1788 (試薬学術部)

東京支店 ☎103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 ☎(03) 3270-8243 (試薬学術部)

- 九州営業所 ☎(092) 622-1005 (代)
- 中国営業所 ☎(082) 285-6381 (代)
- 東海営業所 ☎(052) 772-0788 (代)
- 横浜営業所 ☎(045) 476-2061 (代)
- 筑波営業所 ☎(029) 858-2278 (代)
- 東北営業所 ☎(022) 222-3072 (代)
- 北海道営業所 ☎(011) 271-0285 (代)

フリーダイヤル：0120-052-099 フリーファックス：0120-052-806

● Wako Chemicals USA, Inc. ● Wako Chemicals GmbH (Neuss)

http://www.wakousa.com
Head Office (Richmond, VA)

Tel: +1-804-714-1920

Los Angeles Sales Office

Tel: +1-949-679-1700

Boston Sales Office

Tel: +1-617-354-6772

http://www.wako-chemicals.de

Tel: +49-2131-311-0

■ ご意見・お問合せ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail : org@wako-chem.co.jp まで

URL : <http://www.wako-chem.co.jp>