



化学におけるコンピューター グラフィックスの利用

安岡 則 武*

1. はじめに

半導体技術の発展をベースにして、コンピューターの性能がめざましく向上している。いろんなレベル、さまざまなサイズのコンピューターが、研究や生産の現場にとり入れられ、その合理化に寄与している。

化合物の物性や反応性を研究するには、その物質の立体構造に関する知識を欠かすことができない。構造解析の手段はいろいろあるが、原子の位置を決定するのにもっとも有力であるのはX線結晶構造解析である。

筆者は、1966年に大阪大学へ来てから、工学部応用精密化学科物理化学講座（笠井暢民教授）において、そして1978年から、蛋白質研究所結晶解析研究センター（角戸正夫センター長・当時）において、有機化合物・有機金属化合物・生理活性物質・蛋白質などを対象とした構造解析研究を行ってきた。1985年6月に姫路工業大学工学基礎研究所へ移ったのであるが、研究の方向は変わらないものと考えている。ここでは、その研究の中身ではなくて、研究の過程においてかなり深くかかわった計算機に関することを述べてみたい。化学における計算機利用の一つの形態の紹介ということになるが、また、計算機科学という他の学問分野の発展が、われわれの学問分野に及ぼした影響について述べることもなる。好むと好まざるとに拘わらず、化学の世界にもコンピューターが浸透して来ると言えよう。

2. X線解析とコンピューター

X線が結晶に入射すると、構成する原子の核

外電子と相互作用して散乱される。結晶内では原子は規則的に配列しているから、散乱X線はある方向で強めあう。これが結晶によるX線回折の、ごく大ざっぱに述べた原理である。面指数が (hkl) である面の構造因子を $F(hkl)$ とすると、結晶の単位格子内の任意の点 (XYZ) における電子密度 $\rho(XYZ)$ は次式で表わされる。

$$\rho(XYZ) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_o(hkl)| \exp i\alpha(hkl) \exp\{-2\pi i(hX + kY + lZ)\} \quad (1)$$

ここで、 V は単位格子の体積、 $\alpha(hkl)$ は位相を表わしている。 $|F_o(hkl)|$ はX線回折実験から求められるが、位相 $\alpha(hkl)$ は実験から直接導くことができない。これは位相問題と呼ばれ結晶解析の中心的課題であるが、ここでは触れない。単位格子中での原子 j の位置を $(x_j y_j z_j)$ で示すと、構造因子の計算値は次式で表わされる。

$$F_c(hkl) = \sum_j f_j(hkl) \exp 2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j) \quad \dots\dots\dots(2)$$

ここで $f_j(hkl)$ は原子 j の数乱因子で、和は単位格子内について行う。

(1)、(2)式に含まれる計算量を考えると、その時代において使える計算機械の能力が、研究対象に制限を加えていたことは了解できるであろう。三角関数表とソロバンの時代には、(1)式の求和はせいぜい100程度のデータについて行うことができる程度であった。その計算にさえ数時間を要し、くりかえし計算する必要があるのであるため、来る日も来る日も計算に明け暮れるといっても過言ではなかった。1960年代に入ると、手まわしの計算機からはじまって、電動計算機、リレー計算機が使えるようになり、ついで、いわゆる電子計算機へと発展していくこ

*安岡則武 (Noritake YASUOKA), 姫路工業大学, 工学基礎研究所, 物質構造講座, 教授, 理学博士, X線結晶学

とになる。X線解析の研究者たちは、その時点で使える最高の性能の計算機をたえず追い求めていたと言ってよいであろう。計算能力が仕事の質をきめるという状態であった。

したがって、利用可能なコンピューターにはたいがいX線解析の研究者が食いついていた。仕事の性質上、同じ計算をパラメーターを変えて行うことが多いものだから、どこの計算センターでも嫌われる存在であった。

こうした計算需要が一応満たされる状態が、1970年代になると実現し、コンピューターはもっと幅広く使われるようになった。一つには図を描かせる機能の利用がある。分子の立体構造を述べるのに百万言を費やすよりも、適当な方向から見た図を提示する方が有効である。これをコンピューターに描かせると正確で美しく、またステレオ対という形で描くことができる。はじめにプロッターが、つづいてグラフィックディスプレイが、この目的のために使われるようになった。図1に分子構造のステレオ対の例を示す。

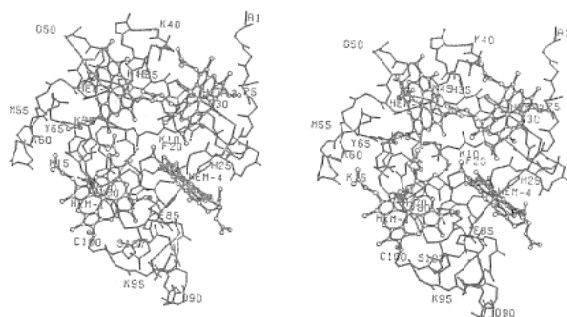


図1 ステレオ対によって、分子構造を描いたものチトクロムc₃の主鎖原子と、4つのヘムグループを示した。

3. 結晶学データベースの発展

磁気ディスクの発達は、また別な利用法を開拓することになった。大容量の補助記憶が使えるわけだから、計算に必要なデータはあらかじめ磁気ディスクに用意しておくし、計算結果をそのまま記憶させておくことができる。たくさんカードを使ってデータを出し入れする時代が去った。

図2に示すのは、1年間に解析された化合物数の変遷である。1960年代からの驚異的な増加は、上述した計算能力の増大だけではなく、位

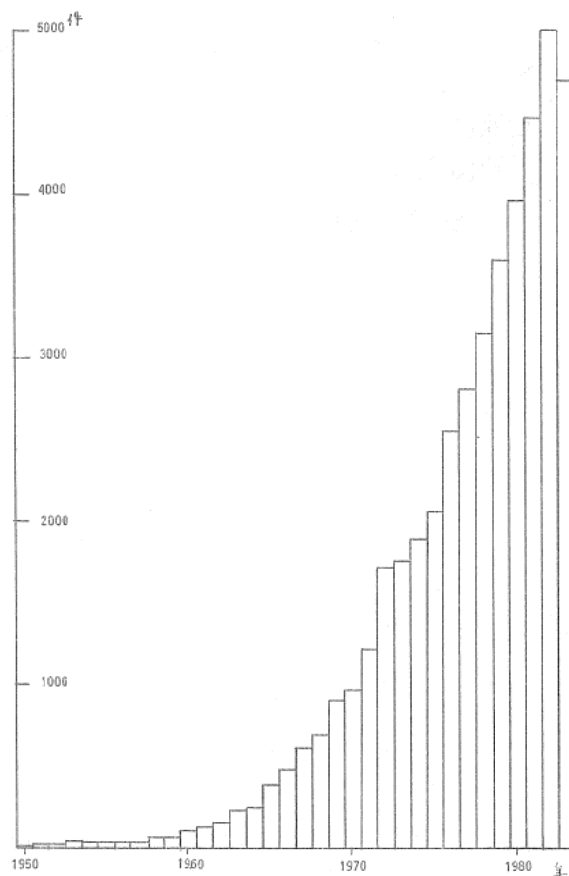


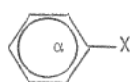
図2 構造解析された件数の変遷

相問題の有力な解決法が見出されたからである。このように、物質の立体構造に関するデータが集まってくると、コンピューターを用いたデータの蓄積、検索が行われるようになる。いわゆるデータベースの形成である。コンピューターに馴染んできた結晶学者にとっては、スムーズに入って行ける分野であって、1960年代半ばには実用的なデータベースが利用できる状態になっていた。最初にできたのは、ケンブリッジ結晶学データセンターによる有機化合物・有機金属化合物のデータベースであったが、その後蛋白質データバンクが設立され、ついで無機化合物、金属・合金のデータベースが作られ、国際的に利用できる。表1にデータベースの一覧を示す。

データがこのように蓄積されてくると、類似の構造をもつ物質のデータを集めて比較検討することなどによって、今まで漠然と言われてきたことが確認されたり、また思いがけないことが見出されたりすることがある。一例を挙げよ

表1 結晶学関連のデータベース

1. 有機化合物・有機金属化合物 Crystallographic Database (Cambridge Crystallographic Data Centre) 43,000件
2. タンパク質・酵素・核酸 Protein Data Bank (Brookhaven National Laboratory) 250件
3. 無機化合物・鉱物 Inorganic Crystal Structure Database (FIZ) 30,000件
4. 金属および合金 CRYSTMET (CISTI/NRC) 4,000件



X	α (°)
N(Me) ₂	117.2
Ph	117.6
Me	118.1
CH=CHR	118.0
COOH	119.8
OMe	119.9
CN	121.8
Cl	121.4
NO ₂	122.1
F	123.4

図3 結晶データベースの解析の一例 ベンゼンの置換基の電気陰性度が内側の原子価角と相関をもつ

う。ベンゼンは C_6H_6 という化学式をもち、正六角形の平面構造をとっていることは、化学を専攻とされない読者にも馴染みがあると思われる。ところが、図3のように置換基 (X) が一つ入ると、置換したところの内角 (α) が 120° より大きくなったり小さくなったりする。図3に置換基の種類と α の値を示しているが、これは同じような効果を示すと思われる 100 以上の化合物の平均値をとったものである。個々の構造解析の結果では実験誤差の影響のため結論しにくいことでも、データベースを検索すると明確な法則性が見出されるということである。この例では置換基が電子をひっぱる性質をもつと 120° より小さくなり、電子を与える傾向があると 120° より大きくなる。このような性質を電気陰性度という数値で表現するが、これと

角度をプロットすると、ほぼ直線的な関係が見られる。

これはごく簡単な例であるが、データベースの検索と解析によって多くの事柄が見出されている。構造解析を行った研究者が意図しなかった事実が発見されてくるという点も興味深い。データベースの作成・維持・利用のための研究活動がさらに重要になっていると言えよう。有用な性質をもつ物質を開発するには、どのような構造の化合物を作ればよいのか、このような問いに答えるための研究分野は分子設計と呼ばれる。医薬品を目的とした場合ドラッグデザインと言う。化合物の示す性質はその立体構造と深い関連があるから、分子設計にはそうしたデータベースが必要であることは容易に理解できる。

4. 分子の図形表示——モレキュラーグラフィックス

結晶学データベースに収容されている立体構造データは、単位格子内における原子の座標である。この数値データを眺めてもすぐに立体構造が浮んでくると言うわけにはいかず、どうしても図示する必要がある。先に述べたようにプロッターを利用することによって多様な図示形態が可能となったが、さらに豊富なものとしたのがコンピューターグラフィックスである。

CRT (Cathode Ray Tube, 陰極管) は、電子ビームをふらせて蛍光面を光らせ図形を作ることに利用できる。カラーの使えるものが標準となり分解能が高いものが出現し美しい映像が作れるようになった。テレビや映画ではすでに馴染みの深いものとなっている。グラフィックスプレイの特徴は、画面に表示された図形を変化させていくことができる点にある。利用者の操作によって回転・移動・ズームアップなどができ、また図形の部分的な付加・削除といったことが容易にできる。このような対話機能を活用することで、分子構造の図形表示に関する研究開発は新しい分野を切り開くこととなった。分子構造を図示し、立体構造を観察し、分子間相互作用を検討することが、新しい有用な性質をもつ物質の設計へつながっていくことにな

る。こうした新しい研究分野はモレキュラグラフィックスと呼ばれている。

ここ数年間におけるコンピューターグラフィックスの発展はめざましい、性能面でも荒っぽく言って10倍位よくなっているのではないかと思われる。日本のメーカーは決定的に立ち遅れていたが、LSIの製造が軌道に乗るとともに、技術が急速に向上し、アメリカのメーカーと比肩しうるところまで来たと言える。ただし、こう言えるのはラスタ走査型のものであって、ランダム走査型のは、国産品では存在しない。

分子構造を描くために基本的に必要なデータは原子座標と結合情報である。これに基づいて、点を線で結ぶのが最も単純である。これをワイヤモデルという。しかし現実に存在する分子というものはこのような針金細工ではなく、体積をもつものである。核外の電子が雲のように広がっており、他の分子が接近すると、ある距離からは急に大きな斥力が働いてしりぞけ合う。したがって分子を構成する原子にはある大きさを割りあてることができる。こうしてきめた原子の半径をファンデルワールス半径という。このようにして表現したものを、スペースフィリングモデルという。これは分子の大きさを表わすものであるが、どの原子とどの原子が

結合しているかという化学結合に関する情報は見えなくなってしまう。そこでその中をとる形で、原子をファンデルワールス半径の $\frac{1}{2}$ 位の大きさで描き、結合を表現したものが、ボールアンドスティックモデルである。核酸のオリゴマーがよく知られている二重らせんを形成している場合についてこの3種類の図示を試みたのが図4である。

スペースフィリングモデルは、分子の立体的な形状をよく表わしていると考えられるが、同様な表現法としてモレキュラサーフェスがある。相互作用する分子の代表として水分子を考え、これを半径 1.4\AA の球で近似する。これをファンデルワールス半径で描いたタンパク質分子の表面をころがすとき、接触する点の集まりができる。蛋白質分子に凹みがあると水分子は入れず、凹みをふさぐような形で面ができる。この両者を合わせてモレキュラサーフェスという。ファンデルワールスモデルにくらべると表面が滑らかになり、他の分子と相互作用するときの形をよく表現するものと考えられる。こうして生成した面を表現するには、面上に一定の密度で点を打つ方法と、小さい三角形で埋めつくす方法とがある。カラーグラフィックスの場合、何らかの物理化学的な性質を色分けして示すことができるわけで非常に豊かな表現を可

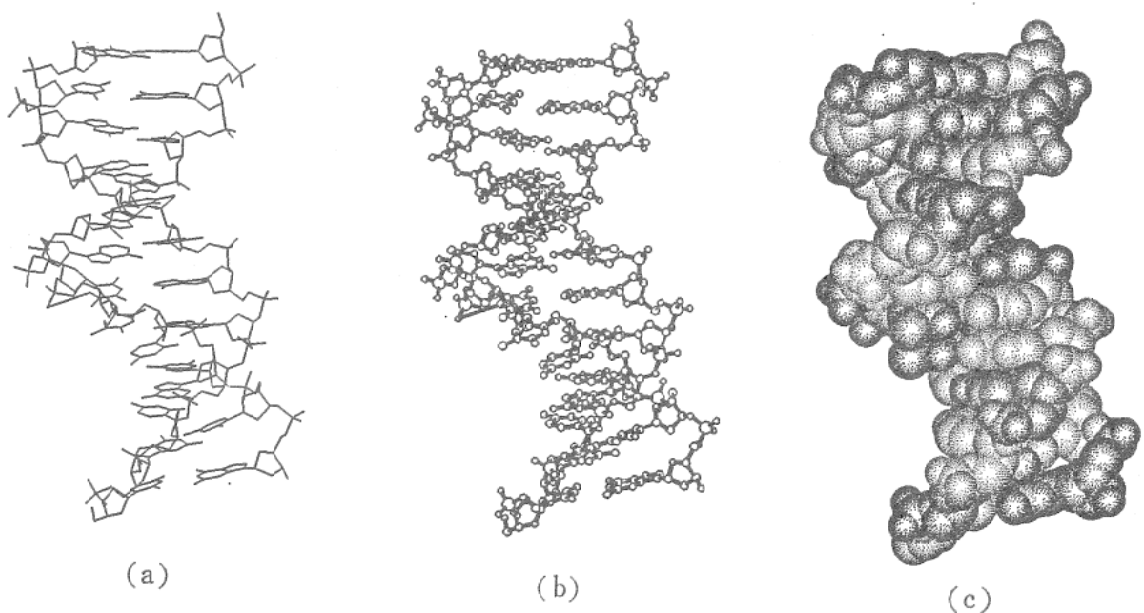


図4 B型 DNA の図示

(a) ワイヤモデル (b) ボールアンドスティックモデル (c) スペースフィリングモデル

能にする。簡単なものから言えば、まず原子ごとの色分けがある。炭素を黒、窒素を青、酸素を赤で表わすものから、蛋白質の場合のようにアミノ酸残基ごとに、色分けすることができる。このとき親水性・疎水性・芳香族性などといった側鎖の性質によって色分けすると、蛋白質の挙動を考える際に参考になる。荷電をもつ残基の分布もこうしたことには重要であり、さらに荷電分布をもとに計算した静電ポテンシャルが、酵素蛋白質と基質との相互作用において支配的な役割を果たすと考えられている。チトクロム c_8 の場合について静電ポテンシャルを色分けして表示したのが、図5である。

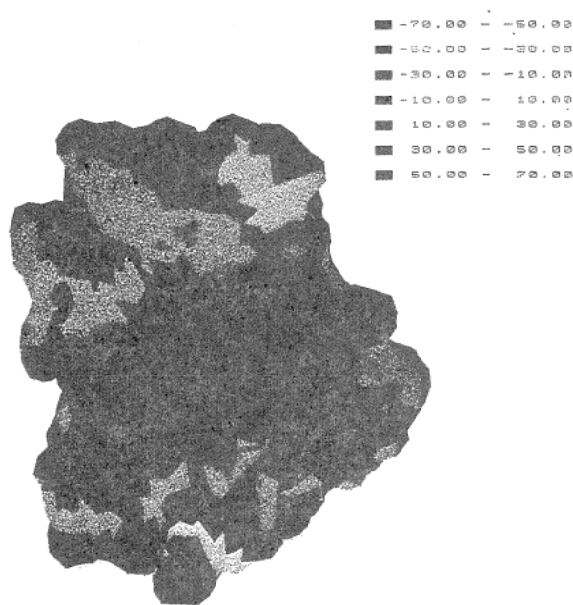


図5 チトクロム c_8 のモレキュラーサーフェスを静電ポテンシャルの値によって色分けをしたもの

このように、グラフィックスのもつ多様な表現力を利用して、分子の立体構造を図示し、種々の物理化学的性質を表現し、分子構造の研究・分子間相互作用の検討などを行い、新規物質の開発を行う分野がモレキュラーグラフィックスである。新規化合物・薬剤などの開発を支援するためのシステムは、分子設計システムとかドラッグデザインシステムとか呼ばれている。化学や化学工業の研究開発の現場に、データベースやグラフィックスと言ったコンピューターの技法が応用されたものであり、この分野は急

速に発達していくものと考えられる。

5. プロテインエンジニアリング

化学工業は、人間にとって有益な数々の物質を開発し製造している。その発想の一つに、自然界に存在する物質を模倣して新しい物質を作るという方法がある。絹がアミノ酸の重合体であるポリペプチドであることを真似て、少し違った構造をもつアミノ酸の重合体を作りナイロンを開発したことなどがその典型である。

蛋白質・酵素は、生体内で高度に選択的な反応を能率的に行うという特徴をもつ。この酵素を生体の外にとりだし、くりかえし利用するための工夫がなされ、化学工業に応用されている。その際には、酵素を固定化するか、化学的に修飾を加えて安定性を高めるとかのいろいろな加工が行われてきた。

一方、蛋白質を作り出すメカニズムが解明され、遺伝子である DNA にその情報が蓄えられていることが明らかになった。この DNA に手を加えて、塩基配列を変更してやると、それに対応してアミノ酸が置換した蛋白質が作り出せることになる。これは原理的にこうしたことが可能であるというだけであって、必ずしも狙ったとおりのものが出来るわけではなく、また、できるとしても大変難しい実験を行わないといけなことが多い。ともあれ、ある蛋白質の任意の位置のアミノ酸を置換することによって、その蛋白質の機能を強化したり、新たな性

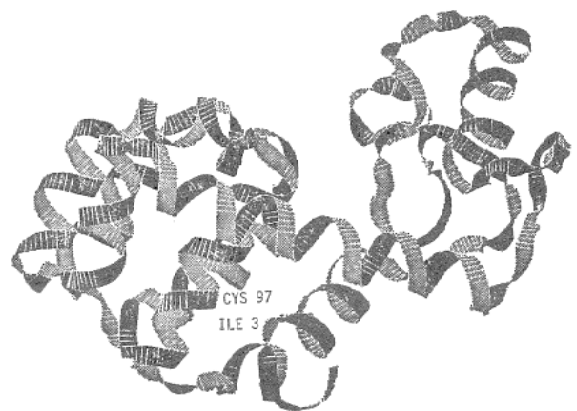


図6 T4リゾチームのリボンモデル

ILE 3を遺伝子操作によって CYS 3に変え穏やかな条件で酸化させると、CYS 97 との間にジスルフィド結合が生成し、酵素の安定性が増加した。

質を付加させたりすることができると思う。このような研究開発が注目されていて、これをプロテインエンジニアリングと言う。

図6に示したのは、バクテリオファージ T₄ のリゾチームの主鎖の流れを示したものである。リゾチームは細胞壁を形成している多糖類を加水分解する酵素である。この酵素には図に示した97番目の位置にシステインがある。立体構造を観察すると、別の鎖の一部が接近しており、そこにあるイソロイシンをシステインに置きかえると、この二つのシステインの間でジスルフィド結合が生じるものと予想された。そこで、遺伝子操作によりイソロイシンをシステインに変え、作り出された蛋白質を、穏和な条件で酸化してやると、ジスルフィド結合を形成させることができた。この置換によって、リゾチ

ームの安定性が著しく高まったと報告されている。プロテインエンジニアリングは、ホットな研究開発の対象となっている。

6. おわりに

化学と化学工業におけるコンピューター利用の一つの側面を紹介してきた。このほかにも、コンピューターはいろいろな分野で使われているのはもちろんのことである。それにしても、ここに述べたコンピューター利用が、研究や開発の現場にスナリと受け入れられているというわけではない。経費の点もさることながら、誤解にもとづく過大評価や過小評価があとを絶たない。コンピューターのもつ能力を正当に評価して積極的に利用を拡大していくことを望んで結びとしたい。

