

WAKO

# Infomatic

# World

実験生物学者・  
実験化学者のための  
IT活用誌

2008  
September No. 13

## 目 次

### システム生物学の勧め

第2回 システム生物学時代の新たな戦い方 ..... 2

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター  
教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 斉藤 あゆむ

セルイラストレータを使った生物学研究室との共同研究例 ..... 4

山口大学 大学院 理工学研究科  
博士前期課程2年 池上 雄人、博士前期課程2年 松井 明生、教授 松野 浩嗣

### “Cell Illustrator” を使ってみよう

(2) パスウェイを動かす ..... 6

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター  
教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 斉藤 あゆむ

「Infomatic World」創刊 一周年記念

“Cell Illustrator【セルイラストレータ】” ITスキルアップ応援キャンペーン ... 3

### 分子モデリングソフトウェア“Spartan”を活用した化学教育

～徳島大学薬学部2年次の物理化学実習の紹介～ ..... 9

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 創薬理論化学研究室  
助教 吉田 達貞、教授 中馬 寛

### 化学教育用分子モデリングソフトウェア「Spartan Student Edition」

～授業や実習でデスクトップモデリング～ ..... 12

# システム生物学の勧め

## 第2回 システム生物学時代の新たな戦い方

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 齊藤 あゆむ

### 1. はじめに—米国で起こることは日本でも

米国 National Institute of Health (NIH) の“NIH Roadmap for Medical Research”のホームページ (<http://nihroadmap.nih.gov/>) を開いてみると、ヒトゲノム解読後のロードマップが“NIH Roadmap initiatives”として戦略的に描かれています。それは、生命システムの解明のための研究戦略についての“New Pathways to Discovery”、ハイリスク研究や学際的な研究チーム形成についての“Research Teams of the Future”、および、探索的臨床研究などを含む新たな医療開発についての“Re-engineering the Clinical Research Enterprise”の三つの柱から構成されています。最初にこのページが公開されたのが2003年ですので、もう5年ほどの時間が経っています。5年間という時間は、大学院に入学してから学位論文を仕上げるほどの時間です。この間、米国では“Systems Biology”を冠した多くのラボやセンター、研究所がスタートし、研究や教育プログラムが実施されてきました。ヨーロッパについてもスケールは小さいですが着実に広がりをみせています。

ヒトゲノム解読直後の時期に発表されたこのホームページで“New Pathways to Discovery”→“Bioinformatics and Computational Biology”をたどると次のメッセージがあります。

“**Biology** has always been a haven for microscopes, test tubes, and Petri dishes, but this conventional picture of the field is expanding rapidly. Sophisticated techniques adapted from physics, chemistry, and engineering enable scientists to use computers and robots to separate molecules in solution, read genetic information, reveal the three-dimensional shapes of natural molecules like proteins, and take pictures of the brain in action. All of these techniques generate large amounts of data, and biology is changing fast into a science of information management.” (<http://nihroadmap.nih.gov/bioinformatics/>より引用。太字は著者による編集による。)

「バイオロジーは情報マネジメントの科学である。」と言い切っているところが鮮烈です。生命科学は急速にその研究戦略を変えつつあるのです。戸惑いを感じる方も多かもしれませんが、これは今から5年前の2003年に発表されたメッセージです。1997年1月に米国のSanta Feという町で、第1回 International Conference on Computational Molecular Biology (通称、RECOMB) という国際会議が開かれ、著者の一人も出席しました。そのときのディナートークで、現在 Broad Institute of MIT and Harvard (<http://www.broad.mit.edu/>)の所長

をしている Eric Lander 博士が「10年後、ゲノムに基づいたバイオロジー研究はウェットが50%、ドライ(バイオインフォマティクス)が50%になる。」と言い放っていました。10年後の現在、それ以上になっています。

わが国において、システム生物学研究はどのように進んでいるか? どんなラボがあって、どんな優れた技術が開発され、どんな先端的な研究をしているか? 公的な研究費は潤沢なのか? こうした質問が自然に浮かんでくるかと思えます。「米国で起こることは日本にもやがて起こる」ということは、数学の定理のように真実で、わが国においても、先端的なシステム生物学研究が展開され、注目されています。特別の研究費も出ています。

### 2. 生命科学研究の方法の転換期

生命を理解するための基本データであるゲノムは、微生物からヒトまで多くの生物について解析され、膨大な量のDNA配列情報がデータベースに蓄積されてきました。最近のシーケンシング装置の急速な進歩にともなって、この勢いは指数関数的のと言っていいほどです。そして、20世紀末、国際的な国家プロジェクトといわれた「ヒトゲノム解析」、そのヒトゲノムの解析が10万円でできる時代が数年後にやってきます。さらに、ヒトの個人個人の遺伝情報の違いやそれに基づいて病気の原因を解析するための基本データとサンプルも大規模に集められています。また、DNAチップなどによる遺伝子発現情報の網羅的解析が普通に行われるようになってきました。遺伝子産物であるタンパク質やそれに関連する細胞内物質を解析できる質量分析技術なども発達し、タンパク質相互作用の情報やメタボローム解析も大規模かつ高速に行うことができるようになってきました。数千ものタンパク質の構造を決定する巨大プロジェクトも終了しました。こうした生命に関する基本情報は、生命科学だけではなく、医療や創薬をはじめとする様々の産業を発展させるためのインフラの一つを形成するに至りました。

そうした中、“Computation”だとか“Computing”という言葉が生命科学に関する記述のまわりでやたらと目立つようになってきました。しかし、わが国においては、生命システムについての大規模で複雑なデータに対応して、コンピュータを使って、その情報解析をするためのイノヴァティブな情報方式を実際に高度に開発できるような人的インフラはほとんどありません。そのため、多様で大規模な生命システムについてのデータが生産されている状況では、ほとんどが「外国からツールやデータベースを買ってくる」、「どこかのソフト会社にとりあえずソフトを外注して利用する」、「バイオインフォマティクスの技術をもった人材を海外からリク

ルートする」ということで対応せざるを得ません。また、それが可能な研究室は限られています。

この危機的な状況は、井上靖の小説「洪水」の最後の一節を想起させます。連戦連勝の将軍索勤（そうばい）が、まったく質の違う敵に、これまでと同じ方法で無謀にも立ち向かって滅びる様子が描写されています。

「索勤はやがて行手に、今や一つの丘を屠って、その余勢を駆ってこちらに押し寄せて来る濁流の先頭を見た。無数の悪鬼はのたうち、荒れ狂い、見る見るうちに近づいて来た。索勤は右手に握った槍を大きく頭に振り翳しながら、高さ一丈もある濁水の壁に向かって馬もろ共ぶつかって行った。索勤の姿が消え、それから彼に続いた駱駝と馬と兵の姿が、ただの一個も残さず、きれいさっぱりと消えてしまうまでには、何程の時間も要さなかった。」（井上靖「洪水」より）。

一方、転換期に成功したものもあります。2007年は、1957年10月4日に、旧ソビエト連邦が人工衛星「スプートニク」の打ち上げに成功して50年目の年でした。成功はスプートニクショックとよばれ、それをきっかけに米国では物理や数学の基礎教育に力が入られることになりました。その数年後の1961年4月12日、旧ソビエト連邦は、ボストーク1号

で世界最初の有人宇宙飛行に成功しました。ボストーク1号の宇宙飛行士であったガガーリンが「地球は青かった」という言葉で宇宙からみた地球を表現したことはとても有名です。著者の一人は小学生のころ、この話を「20世紀の記録」という本で読み、単純に科学技術を賞賛したことを覚えています。飛行中にガガーリンは大尉から少佐へと昇進したそうで、旧ソビエト連邦の政府高官がこのような発表を飛行中のガガーリンに伝えた本当の理由は、ガガーリンが生還する可能性が低いと考えていたからだといわれています。そして、地上に無事帰還するとガガーリンは一躍「時の人」となったわけです。しかしこのボストーク1号の成功は、当時のソビエト連邦書記長フルシチョフにとって、彼が通常兵器を犠牲にしてまで自ら強力で推し進めたミサイル力増強計画の成果を示すものであったということが歴史の真実であったように思います。

本連載の中で現れるソフトウェア Cell Illustrator には、これから起こってくる激動のシステム生物学時代に戦略 IT ツールとして機能すべく、様々な機能が配備されています。さらに、今後も、強力な機能が増設されていく予定です。システム生物学の戦略ツールとしての機能については、本連載の中でも少し取り上げていきます。詳しくは、拙著1及び2に述べています。

#### 参考文献

1. 土井淳・長崎正朗・斉藤あゆむ・松野浩嗣・宮野悟。「システム生物学がわかる！ーセルイラストレータを使ってみようー」共立出版、2007.
2. Nagasaki, M., Saito, A., Doi, A., Matsuno, H., Miyano, S. *Foundations of Systems Biology — Using Cell Illustrator and Pathway Databases*, Springer (近刊).

## Infomatic World 創刊一周年記念

### パスウェイ描画解析ソフト

## “Cell Illustrator【セルイラストレータ】” IT スキルアップ応援キャンペーン

平成20年10月末まで

- “Cell Illustrator”製品を、イキなり、おトクな、「年間継続ライセンス」価格でご提供!!
- さらに、新刊書「システム生物学がわかる！」(共立出版)を一冊プレゼント!!

30% OFF!!

#### ★キャンペーン対象商品 価格体系

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*	備考
306-33381	GS-CIPC01J	Cell Illustrator Professional Corporate Edition セルイラストレータ プロフェッショナル コーポレート版	1 セット	<del>600,000</del>	プロフェッショナル・ユーザー向け
303-33391	GS-CISC01J	Cell Illustrator Standard Corporate Edition セルイラストレータ スタンダード コーポレート版	1 セット	<del>200,000</del>	一般ユーザー向け
306-33401	GS-CIPA01J	Cell Illustrator Professional Academic Edition セルイラストレータ プロフェッショナル アカデミック版	1 セット	<del>150,000</del>	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
303-33411	GS-CISA01J	Cell Illustrator Standard Academic Edition セルイラストレータ スタンダード アカデミック版	1 セット	<del>50,000</del>	教育機関の一般ユーザー向け

#### ★継続ライセンス 価格体系 ⇒ 初回購入時から、年間継続ライセンス価格を適用します

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*	備考
307-33551	GS-CIPC01JS	Cell Illustrator Professional Corporate Edition Subscription License セルイラストレータ プロフェッショナル コーポレート版 継続ライセンス	1 セット	420,000	プロフェッショナル・ユーザー向け
301-33571	GS-CISC01JS	Cell Illustrator Standard Corporate Edition Subscription License セルイラストレータ スタンダード コーポレート版 継続ライセンス	1 セット	140,000	一般ユーザー向け
300-33541	GS-CIPA01JS	Cell Illustrator Professional Academic Edition Subscription License セルイラストレータ プロフェッショナル アカデミック版 継続ライセンス	1 セット	105,000	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
304-33561	GS-CISA01JS	Cell Illustrator Standard Academic Edition Subscription License セルイラストレータ スタンダード アカデミック版 継続ライセンス	1 セット	35,000	教育機関の一般ユーザー向け

キャンペーン価格!!

※価格はすべて希望納入価格であり、消費税等は含まれておりません



# セルイラストレータを使った生物学研究室との共同研究例

山口大学 大学院 理工学研究科

博士前期課程 2年 池上 雄人、博士前期課程 2年 松井 明生、教授 松野 浩嗣

いまや“システム生物学”は分子生物学研究の“流行り言葉”といってよいだろう。「自分が調べている遺伝子やタンパク質の働きも、システム生物学を使って調べてみたい。でも、数式を使ったり、プログラムを作ったりしないといけないみたいだから、私には無理だな」と思っている研究者は多いのではないだろうか。

この稿では、セルイラストレータを使って、私たちの研究室と他大学の生物学研究室とで共同して行なっているシステム生物学の実践例を紹介する。池上雄人君は、奈良先端科学技術大学院大学と大腸菌代謝経路のモデル化を、松井明生君は、佐賀大学医学部と哺乳類の時計遺伝子機構のシミュレーションを行なっている。池上君のモデルでは、セルイラストレータが備えている、既存のパスウェイデータベース情報を取り込んでシミュレーションモデル構築を行なう機能を用いている。松井君の報告は、時計遺伝子機構について実験結果から得られた分子相互作用が、実際にその遺伝子機構ネットワーク内で働くことができるのかをシミュレーションによって検証した実践例である。

彼らの報告によって、セルイラストレータは情報科学者のためではなく、生物学者のために作られたシステム生物学のツールであることを実感して頂けると思う。(松野浩嗣)

## 大腸菌代謝系のモデル化 (奈良先端科学技術大学院大学との共同研究)

単細胞生物から多細胞生物まで代謝系のシステムは多くの生物で共通した経路を持っていると考えられています。大腸菌のような生物においても、その構造は非常に複雑です。

私達は奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科生体情報学講座の森教授らのグループと共同で、Cell Illustrator を用いた大腸菌代謝パスウェイのモデル化とシミュレーションを行っています。森教授らが目的とする大腸菌生育過程の代謝システムの解明において、Cell Illustrator を用いることで細胞内の代謝物、酵素の時系列データの定量的なシミュレーションが期待できます。



写真1. 森研究室とのネット会議の様子

共同研究ではお互いの研究室への学生、研究員の派遣、ネット会議(写真1)などを行うことによって密な研究を進めています。大腸菌代謝系シミュレーションに必要なデータとしては生育過程における細胞内の代謝物と酵素の濃度です。森教授らは大腸菌培養過程において大腸菌の中心代謝経路周辺の112の代謝物の濃度を質量分析計によって、また酵素量を抗体を用いたWestern解析とGFP融合株を用いて測定しています。生物実験の結果は生育過程での一時的なスナップショ

ットであり、断断された一時的なデータとして取得されます。私たちは現在、実験で得られたデータを元に Cell Illustrator によってシミュレーションを行い、代謝系の振る舞いを再現しようと研究中です。これが可能となれば、代謝システムを動的に観察することができます。これはつまり生物実験でのサンプリングの間隔を限りなく縮めることが可能と言っていると思います。そしてこれは生物実験だけでは実現が困難であり、Cell Illustrator の様なシミュレーターを用いることで生物実験を強力にサポートすることが可能と考えています。

Cell Illustrator は「絵を描くような感覚でモデル化、シミュレーションが可能」というインターフェースが最大の長特ですが、モデル作りの「効率の良さ」も長特の一つに挙げられます。代謝経路はアミノ酸、脂質、核酸合成経路のように大規模な合成経路を含んでいます。図1のような中心代謝

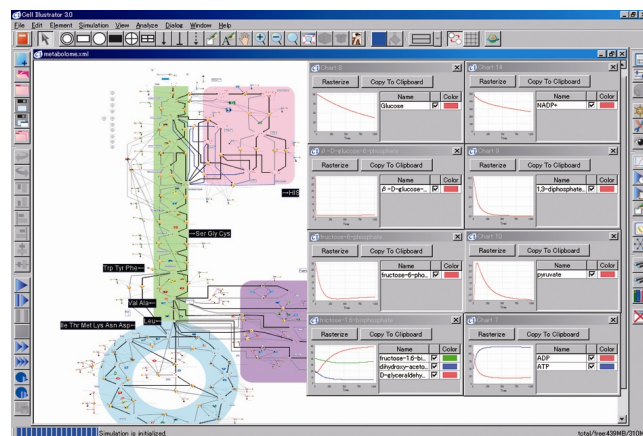


図1. 中枢代謝経路のCIモデル

経路程度の規模であれば Cell Illustrator のインターフェースを用いてユーザーがマウス操作によってモデル作りが可能ですが、上に述べたような代謝経路全体をマウス操作だけでモデル化しようとするには多くの困難を伴います。Cell Illustrator はこのような複雑な操作も十分に補う機能を備えています。KEGG (<http://www.kegg.jp/>)や Ecocyc (<http://ecocyc.org/>)のようなウェブ上で公開されている既存のモデルをインポートして扱うことができます。また、Cell Illustrator で扱うファイルはGSMLと呼ばれるxml言語で記述されています。そのため、ファイルのソースへの情報処理的なアプローチによってユーザー独自の手法でモデル作りが可能となります。我々の研究室では代謝反応全体のベースとなるモデル作りとして、Ecocyc データベースから得られる大腸菌代謝反応のファイルに、最新の代謝パスウェイの情報を付加し、元のファイルから適宜、必要なパスウェイだけを抽出するシステムを開発しました。このように既存のデータベースとの互換性やモデル作りの効率性も Cell Illustrator の利点として挙げられます。(池上雄人)

## 時計遺伝子機構のシミュレーション（佐賀大学医学部との共同研究）

生物学の実験を行うにあたって、一般的なのは実際にマウスなどの実験動物を用いて実験を行う手法です。これをウェット実験と呼ぶことにします。この手法を用いることで実際の生体の反応を見ることができるので、現実にも即した結果を期待される方法といえます。しかしこのウェット実験にも問題点はあります。生物を取り扱う以上、実験を行うのに多くの時間をとられることになり、またその解析に用いる機材等の費用も馬鹿になりません。また尊い命を犠牲にするので、倫理的問題も生じてしまいます。これらの要因のため、少し気がなななかなかできないのが現状です。

このようなウェット実験の欠点を補う上で、非常に期待できるのがコンピュータによるシミュレーション実験です。これをドライ実験と呼ぶことにします。ドライ実験を行うのは全てコンピュータ上でのことなので、上述した問題点をことごとく解決できます。しかし生体におけるリアリティという点ではウェット実験に及ばないので、実際にはドライ実験によってある程度の見通しを立てておいて、その後ウェット実験によってそれを検証していく、という手法が双方の長所を發揮できるので、とても有効だと考えています。

現在、私達の研究グループは佐賀大学医学部の明石真先生と共同で哺乳類における概日体内リズムを制御する時計遺伝子群のネットワーク形成を解明する研究を行っています。この時計遺伝子のネットワークにはまだまだ未知な部分が多く、現在でも多くの研究者によって議論されている分野でもあります。私が実際に行っているのは、セルイラストレータを用いて明石先生がウェット実験によって仮説を出された時計遺伝子群のフィードバックループモデルをコンピュータ上に構築してシミュレーションし、ドライ実験によってその仮説の裏づけを取れるかどうかの検証です。

哺乳類のリズム振動は約 24 時間周期ですが、現在広く考えられている時計遺伝子群モデルでは一回のフィードバックループがどうしてそのような短い時間で終了するのかの説明できていません。そこで、ループ時間が長くなるような未知の機構が存在すると考えられるのですが、明石先生はこの未知機構について、「ある特定の二つの時計遺伝子の相互作用が、現在言われているモデルとは異なる相互作用をしているのではないか」と考え、この二つの遺伝子の関係に関して新たな仮説を立てました。

私の仕事はこの仮説を裏付けるためのシミュレーションを行うことです。明石先生から様々な提案を受けてそれを元にシミュレートし、得られた結果を明石先生のほうへ返すことにより明石先生がまた新たな提案をします。その繰り返しによって次第にモデルを収束させていくのです。シミュレーション結果を報告する際には、佐賀とインターネット電話で繋ぎつつ、山口大学の松野浩嗣先生、井上慎一先生なども交えて検証していき、さらにより説得力のあるモデルを構築

していきます(写真2)。明石先生の提唱する仮説に対してセル



写真2. 佐賀大とのネット会議の様子

イラストレータで作成したモデルが強く肯定するような結果が得られれば、その仮説を説明する上で大きな後押しをすることができます。

しかし当然ながら、どんなときも自分にとって理想的な結果がすぐに得られる

とは限らないので、様々な試行錯誤を行う必要があります。セルイラストレータはモデルの改造にはそんなに手間取らないので、ありとあらゆる可能性を試してみることによって少しずつモデルを洗練させていきます。それでも、思ったように上手くいかずになかなか前へ進めない時期もありました。そんなときはモデルの回路をじっくり観察して、上手くいかない原因となる遺伝子の作用や作用が起こる閾値とな

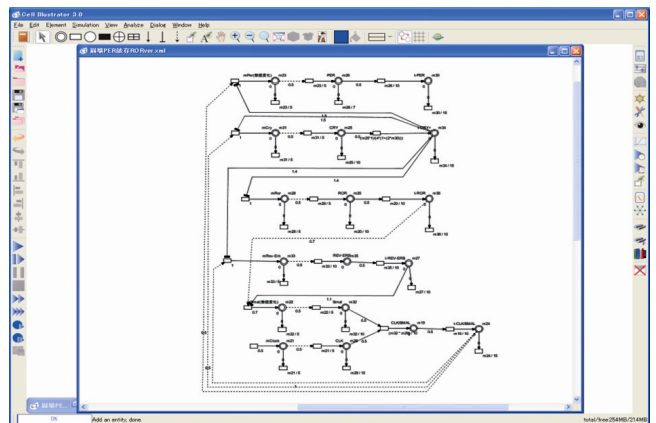


図2. 時計遺伝子モデルの例

る物質濃度を変更することによって、状況を打開できたことが何度もありました。

私が明石先生の提唱した仮説を裏付けるためにセルイラストレータ上で作成したモデルを下に載せています(図2)。実際の生体内の機構はもう少し複雑と思われるのですが、仮説の裏づけを取るという目的のためには、単純なモデルの方が扱いやすいと考えています。私はこのモデルを何度も改良することによって、より良い結果を出せるように研究を重ねています。明石先生が主張する新たな時計遺伝子の相互関係を組み込んだモデルによって、従来のモデルよりもある程度周期を伸ばすことに成功していますが、まだ不十分などころがあるため、さらに改良を重ねているところです。

このほかにも生物の概日リズムに関する研究としては、現在私の後輩たちが体内時計の光同調に関するシミュレーションを、セルイラストレータを用いて行っています。この研究が進めば時差ぼけへの効果的な対策の確立などが期待されるでしょう。

(松井明生)



# “Cell Illustrator” を使ってみよう

## (2) パスウェイを動かす

東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

教授 宮野 悟、助教 長崎 正朗、技術職員 齊藤 あゆむ

セルイラストレータ (Cell Illustrator ; CI) を使ったパスウェイ作成の第二回は、第一回「パスウェイを描く」で完成した線虫の ASE 細胞の運命決定モデルの絵をシミュレーションできるモデルへ更新していきます。CI の【モデルをシミュレーションする機能】の説明になります [1]。

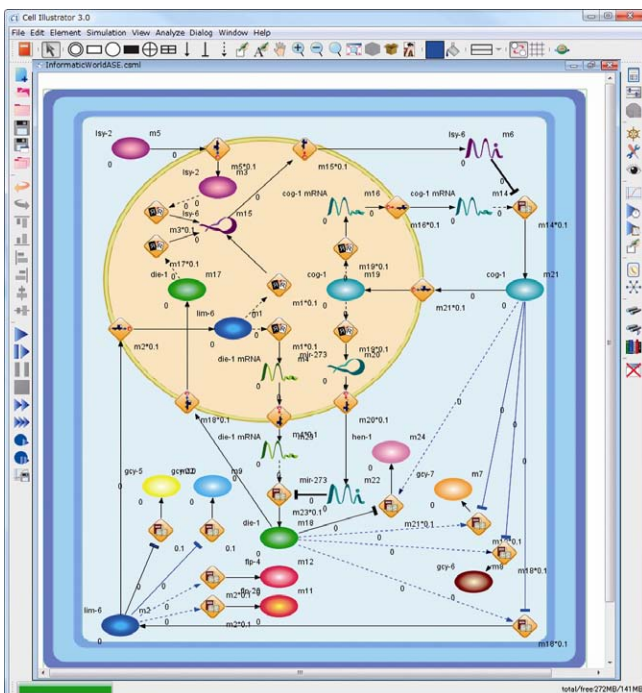


図1 線虫の ASE 感覚神経細胞の運命決定の制御関係のパスウェイを CI に表示した。第一回の完成モデルに速度のパラメータを表示した状態。

### 1. 少しの準備

第一回では図1のようにモデルを描きました。しかし今回表示しているこのモデルでは、画面に表示された文字が多く、ややごちゃごちゃした印象を持つかもしれません。これは、第一回では隠していたエンティティ、プロセスとコネクタの各要素のパラメータを表示しているためです。要素には、名前だけでなく、様々なパラメータが付随しています。これらは主にシミュレーションを行うときに必要なパラメータであり、今回の目的は、これらのパラメータを調整するという点でもあります。

表示の設定は View Settings ダイアログで行い、図2の右側の設定をすることが適当です。View Settings ダイアログは右ツールバーの アイコンで表示できます。

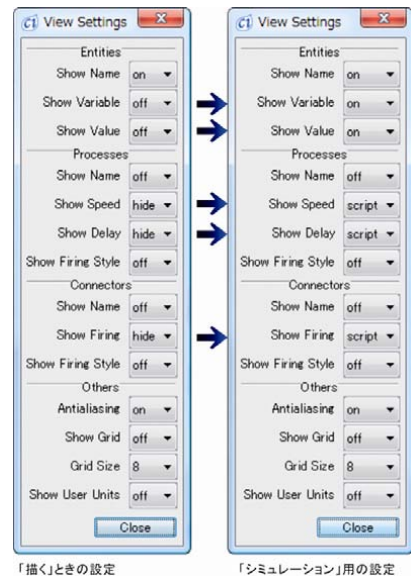


図2 View Settings ダイアログ。要素についてのパラメータの表示状態を設定できます。通常はこの図のような設定が適当と思われますが、場面に応じた見やすい設定を見つけてください。

### 2. エレメントのパラメータ

モデルの左上のエンティティ **lsy-2** が核の中に移行する(プロセス)部分为例に、要素のパラメータを説明します(図3)。

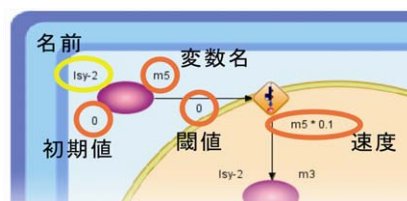



図3 エレメントのパラメータ。エンティティの左上に「名前」、右上に「変数名」、左下に「初期値」が、コネクタの中央のやや下に「閾値」が、プロセスの右下に「速度」が表示されている。

変数名は、そのエンティティを他の要素から参照する場合の名前です。初期値は、シミュレーション開始時の量(や濃度)に相当する数値です。またシミュレーション中にはその値がリアルタイムに変化します。名前と初期値は、人の手で入力・変更することがありますが、変数名は自動的にユニークな ID が付与されるため、手動での編集はあまり必要ありません(キャンパスに配置した順番になるため図のように「m5」ではないことがほとんどです)。

閾値は、エンティティからプロセスに接続するコネクタに存在します。エンティティの量が閾値で設定された値以上にならなければ、Process Connector (プロセスコネクタ) ↓の

場合、接続しているプロセスを通る物質の移動が起こらず、Inhibitory Connector (抑止コネクタ) ↓ と Association Connector (補助コネクタ) ⇓ の場合は、接続されているプロセスへの抑止・促進効果が働かなくなります。

速度は、反応の進む速度です。ここでは、⬇️ に「m5\*0.1」と書くようにします。これは、m5 という変数名の核外の lsy-2 の量の 0.1 倍の速度で移行が進むという表現になります。速度をこのように書くことで、lsy-2 がその量に依存した速度で核外から核内に移行するようになります。多くの反応では、基質などの反応に直接かかわる物質の濃度が反応速度に影響しているはずですが、このことを考慮した表現方法の中では、もっとも簡単かつ自然な表現です。

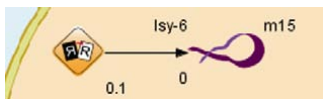
速度に「m5\*0.1」と書く方法は、直接入力するほかに Kinetic Style を変更する方法があります。Element Settings ダイアログ(右ツールバーの )を開き、プロセスを選択し、「Kinetic Style」を「mass」にすることで同じ表記になります。「mass」で設定した場合には、Element Settings ダイアログの下の方で「Coefficient」を変更することで係数を変更できます。たとえば、より遅い反応のあらわすために「m5\*0.01」としたい場合は、「Coefficient1」を「0.01」にすることになります。

### 3. パスウェイの基本コンポーネント

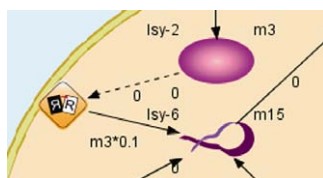
移行の nuclear import (↑) (や nuclear export (↓)) 以外の基本的な表現方法を説明します。

#### 転写

もっとも単純には以下のように書くことができます。



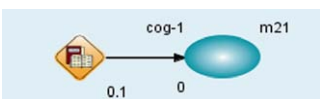
lsy-6 という RNA が 0.1 の速度で転写され、生成されることを表現しています。この転写を促進する因子があるのなら、移行の例と同じように以下のように書くことができます。



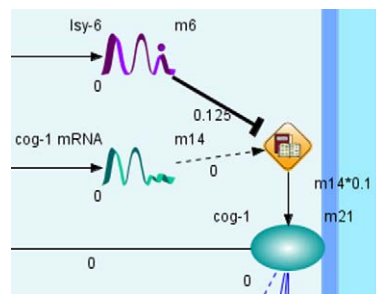
これは、m3 (つまり核内の lsy-2) の量の 0.1 倍の速度で lsy-6 が転写される表現になります。

#### 翻訳

翻訳も転写と同様に以下のように書くことができます。



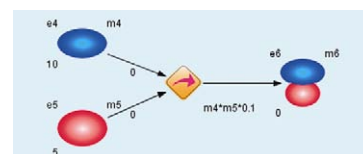
cog-1 というタンパク質が 0.1 の速度で翻訳されています。翻訳を促進・抑制する要素も書く場合は、以下のように書くことができます。



促進する要素として mRNA、抑制する要素として マイクロ RNA を追加した状態です。cog-1 はその mRNA の量に比例して翻訳されるよう translation の速度を「m14\*0.1」とし、またその は マイクロ RNA である lsy-6 によって翻訳抑制を受けるよう抑止コネクタを接続してあります。なお、抑止コネクタの閾値は必ず 0 より大きな値を入力するようにしてください。閾値を 0 にすると接続元の物質が 0 の状態でも反応を抑制するため、意味のないモデルになってしまいます。ここでは、「0.125」の閾値としています。

#### 結合

今回のモデルでは登場しませんが、生体内パスウェイを描くときに頻出する反応である結合 (binding) も紹介します。2つの物質が結合する反応はこのように描けます。

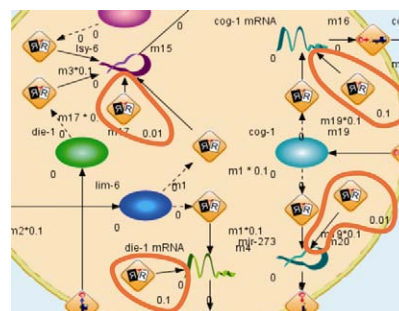


ここでの binding の速度の入力では、Kinetic Style を「mass」にしています。

### 4. 自然生成と自然分解のプロセスの追加

ここまでに必要な基本コンポーネントは揃いました。しかしより適当なシミュレーションのためには、生体内で通常行われている自然生成と自然分解のプロセスを追加する必要があります。

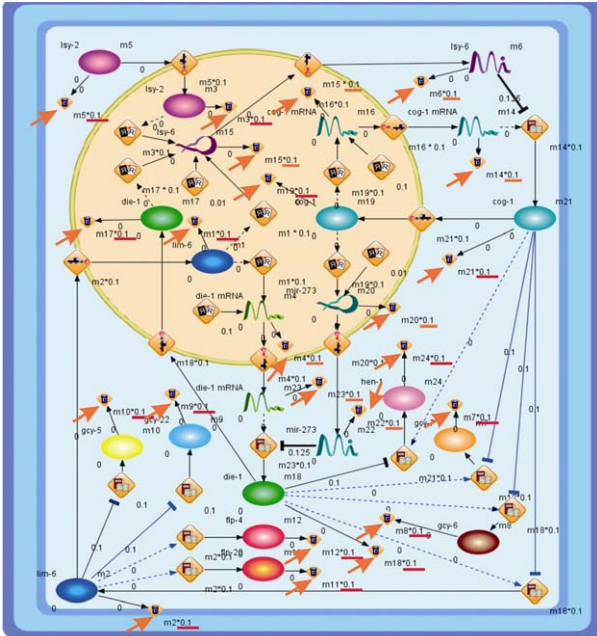
それでは、自然生成を追加します。基底レベルで転写されている RNA を表現するために以下のようにモデルの追加修正を行います。追加はモデルに描かれている中での上流に行うことがコツです。ここでは RNA が転写される段階に追加し、具体的には以下ようになります。



これらの転写の速度は mRNA は「0.1」、マイクロ RNA は「0.01」としました(橙色で囲まれた部分が自然発生の要素として追加した転写プロセスです)。この追加によってモデ

ル中の RNA は、基底レベルで常に転写がされていることになり、パスウェイが動き出します。

次に自然分解のプロセスも追加します。細胞中で合成された物質は長時間にわたって安定して存在しません。そこですべての核酸とタンパク質から degradation のプロセスへ接続します(数が多く、じつに 23 か所もありますので小さいアイコンで置くことをお勧めします)。



橙色の矢印で指し示すプロセスを追加しました。速度は、一律に「0.1」としました。

### 5. シミュレーションの実行とグラフ

さて、ここまででシミュレーションができるモデルがほぼ完成しました。もうすでにシミュレーションの実行ができる状態です。左ツールバーの Save Current Canvas や のボタンで保存し、同じ左ツールバーの Play Simulation ボタンでシミュレーションを開始できます。実行中の赤い枠線で囲われたプロセスや赤いコネクタはその反応や機能が働いていることを示し、エンティティの初期値が変化している様子が見えるはずで、Fast Play Simulation ボタンや Max Speed Play Simulation ボタンを押すとシミュレー

#### 参考文献

1. Saito A, Nagasaki M, Doi A, Ueno K, Miyano S. Cell fate simulation model of gustatory neurons with microRNAs double-negative feedback loop by hybrid function Petri net with extension. *Genome Informatics* 17(1) : 100-111, 2006. (<http://www.jsbi.org/modules/journal1/index.php/IBSB06/IBSB06F005.html>)

ションを加速できます。停止は、Stop Simulation and Initialize ボタンです。

さらにエンティティを観察しやすいようにチャートを追加します。グラフにして観測したいエンティティを選択した状態で(このとき Ctrl キーをおしながら選択することで複数のエンティティを選択できます)、[Element]メニューから「Create Chart」を選択することでチャートが作成できます。ここでは、この運命決定モデルの肝である Double Negative Feedback Loop の役者の(細胞質内の)cog-1、die-1 タンパク質と Isy-6、mir-273 マイクロ RNA の 4 つについてのチャートを作成します。もう一つ、この ASE 細胞が ASEL と ASER のどちらに成長したかを確認できるようにそれぞれに特徴的なタンパク質についてのチャートも作成します。なお、チャートの管理は右ツールバーの ボタンで表示される Chart Settings ダイアログで行うことができます。

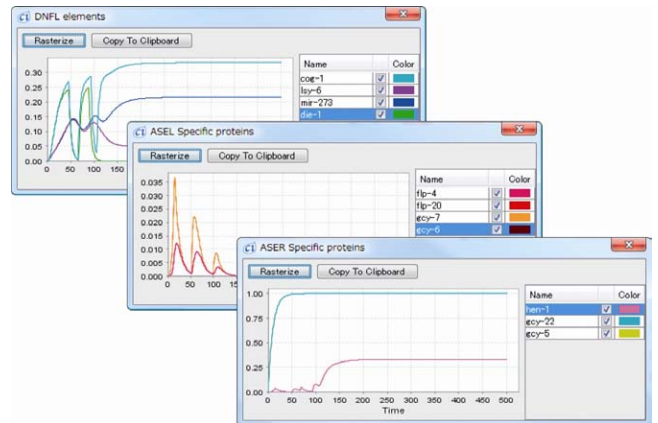


図 4 シミュレーション結果のグラフを表示するチャート。上 : Double Negative Feedback Loop 内のエンティティについて。中 : 左側細胞の ASEL でのみ発現がみられる flp-4、flp-20、gcy-6、gcy-7 について。下 : 右側細胞の ASER でのみ発現がみられる hen-1、gcy-5、gcy-22 について。

チャートが設定できてからシミュレーションを実行すると図 4 のようにグラフが表示されます。(チャートの詳しい説明やシミュレーションの応用は、次回へ続く)





# 分子モデリングソフトウェア“Spartan”を活用した化学教育

## ～徳島大学薬学部 2 年次の物理化学実習の紹介～

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 創薬理論化学研究室

助教 吉田 達貞、教授 中馬 寛

既に我が国の薬学教育に 6 年制の導入が行われ、各大学の薬学部では薬学教育モデルカリキュラム（日本薬学会）に準拠しつつも、各大学において新しい時代の薬学研究者と薬剤師の期待像を想定し、特色ある講義や実習が行われつつある。徳島大学薬学部では、1 年次後期に物理化学 1、2 年次前期に分析化学 2 が開講され、それぞれ量子化学および分子構造論（量子論、原子・分子の電子状態）、分光学（可視・紫外吸収スペクトル、赤外・ラマン、蛍光・りん光、化学・生物発光、旋光分析）の基礎を習得するようになっている。しかしながら、これらの講義は 1 週間 1 コマ 1 時間であり、学生に生体現象理解のための物理化学基盤の最低限を理解させるには、講義のほかに実習あるいは演習が必須となる。そこで数年前より Spartan 等を活用した物理化学実習を 2 年次前期に行っている。1 学年の定員が 80 名に対して、計算機室の定員は約 40 名であり、また講義とは異なった各学生の進捗状況に合わせたきめ細かい指導など様々な工夫が必要となり、当教室の大学院学生に実習指導の補助をお願いしている。実習期間は 2 週間ほどであるが、演習問題や説明資料作成の準備を含め教室あげての行事となっている。

以下に本年度（平成 20 年度、5 月 14 日～5 月 27 日）に行った物理化学実習について紹介する。



本年度実施の実習では約 80 名の定員を 2 つのグループに分け、A グループは実習講義、B グループは事前の講義内容に基づくパソコンを使用した実践演習というように、それぞれのグループが講義と演習を交互に繰り返すスタイルを採用することで、演習の際には受講生一人につき一台のノートパソコンが使用可能な態勢を確保した。近年の受講生の大半が日常生活からある程度はパソコンに慣れ親しんでいるものの、「コンピュータを使った物理化学実習」という一見難しそうなおこえに対してどうしても先入的な抵抗感を抱きがちである。このような背景には薬学教育において、生命

現象の理解や化学の諸問題に対する理論・計算化学の導入がまだまだ普及途上であることが原因の一つとして挙げられるが、カリキュラム上の時間的制約から実習では分子軌道法等の理論的背景に関する詳細説明は必要最小限にとどめ、ソフトの操作に慣れること、何よりもコンピュータを使用した理論・計算化学あるいは分子モデリング等によりどのようなことができるのかを実体験を通して習得させることに重点を置いた。



実習講義の内容については、創薬における論理的手法である定量的構造活性相関およびその解析方法となる多変量統計解析についての基礎的説明を行い、薬物が作用するためには多くの場合は分子認識、すなわち薬物分子と標的受容体間の分子間相互作用が重要であり、そのような相互作用の評価方法として分子軌道法を始めとする種々の理論・計算化学的手法や分子モデリング等が有用されていることを解説した。そして、これらをふまえた上で改めて分子軌道法についての概説とより身近な有機化学反応などにおけるその適用例を具体的なデモンストレーションを盛り込みながら説明した。特に、例年行っている Spartan を使用したハロゲン化メタンの求核置換反応 ( $S_N2$  反応) に関するシミュレーション（図 1-1）やアミド結合周りの回転エネルギー障壁のデモンストレーション（図 1-2）等は、初めて見る精巧なグラフィックスによる分子モデルに受講生の多くが感嘆することは勿論のことながら、有機化学反応における直感的イメージを掴みやすいとなかなかの好評を得ている。

一方、演習では本年度は 3 題を用意し、そのうち 2 題は授業の最後に解答用紙を提出、残りの 1 題は応用問題として後日レポートを提出させる形式とした。演習問題の内容については、Spartan Student Edition を使用し、1) 簡単なベンゼン誘導体についての HOMO, LUMO のエネルギー計算ならびにそれらの軌道の表示と原子電荷の算出や原子間距離の測定（図 2-1）、2) 一連の安息香酸誘導体について分子軌道法により算出した原子電荷と定量的構造活性相関において置換基の電子的効果（誘起効果および共鳴効果）を表すパラメータとしてしばしば使用される Hammett の置換基定数  $\sigma$  が如何なる関係にあるか考察を行うこと（図 2-2）を題材とし

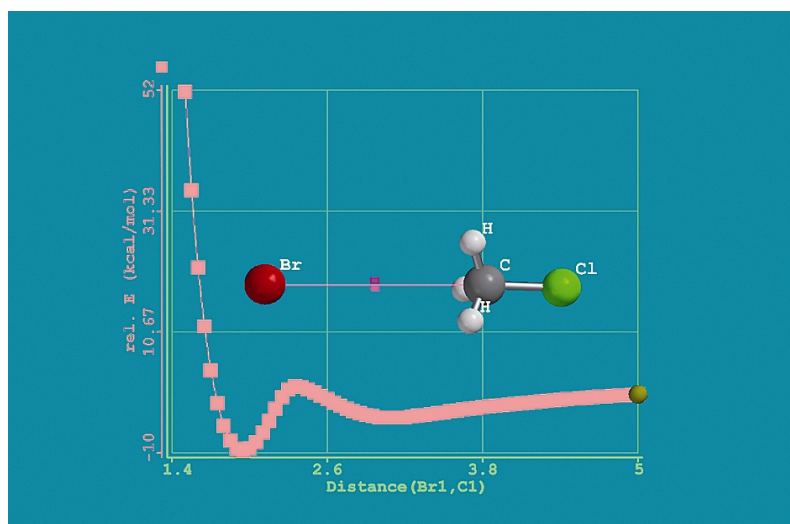


図 1-1. ハロゲン化メタンの求核置換反応のシミュレーション

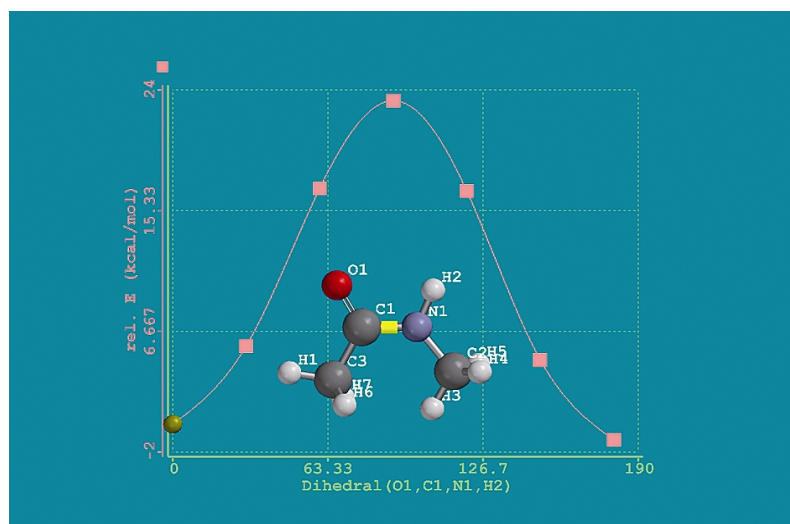


図 1-2. アミド結合周りの回転障壁エネルギー計算

た。また、本年度からの新しい試みとしては、3) Accelrys ViewerLite を用い、X 線結晶解析構造から実際の薬物と標的タンパク質間に働いている分子間相互作用を推察することを問題とした (図 2-3)。

各問題に対する正答の要点を以下に挙げる。演習問題 1 では分子モデリング操作を指示した手順に従い正確に行えているかどうか、HOMO, LUMO の概念について十分な理解をしておき実際に出力ファイルからそれらの軌道エネルギーを探し出すことができているか、問題 2 では Hammett の置換基定数  $\sigma$  がもたらす電子的効果について化合物間における原子電荷の差異に着目し、実際に計算したデータから誘起効果と共鳴効果の両面から発展的な物理化学的解釈を行えているかどうか、問題 3 では水素結合、静電、ファンデルワールス、疎水性相互作用等の分子間相互作用を 3 次元立体構造から視覚的に捉えることができているか、そしてそのような原子レベルでの分子認識要素の欠損がウィルスの薬剤耐性にも関係することを議論できているか等を評価の対象とした。

大学院生に補助をお願いしつつも少人数体制の下で実習指導を円滑に進めるために、例年それぞれのソフトの起動手

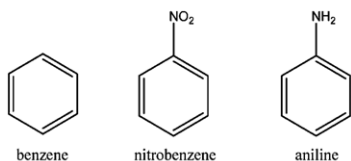
順から始まるスクリーンショットを多用した操作マニュアルを準備し、パソコンに不慣れな受講生でも手順通りに操作していくことでソフトの一連の使用方法を把握できるよう工夫を図っている。また、Spartan のビルダー機能を通して分子の 3 次元構造を自分の手で組み立てる操作や、実際に臨床で使用されている薬物がタンパク質に結合している様子を眺めたり、その構造に触れたりすることは受講生にとって大変印象的で新鮮な体験であったようであり、今後の授業内容を理解する上での新しい切り口の一助となれば幸いである。Spartan Student Edition については本年度の実習で使用した Core2 Duo 1.66 GHz, 1.00 GB メモリ程度のノートパソコンでは負荷なく動作していると同時に、学生対象の基礎演習で取り扱うには持て余す程の機能性を備えており、指導に当たる側としてはその特徴を最大限に発揮できる適切な題材選びについて今後より一層の検討を重ねていく必要があると感じている。

実習の最後に受講した学生全員に行ったアンケートによれば、講義に比較して、「受講態度が積極的であった」という回答が多いのが目立っている。我々は、「まずは如何に学



【1】

以下の3つの化合物について指示に従って Spartan を用いて次の計算を行いなさい。

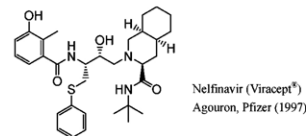


- 半経験的分子軌道法 (semi empirical) で構造最適化計算を行いそれぞれの化合物の生成エネルギー (kcal/mol) を算出せよ。
- 非経験的分子軌道法 HF/3-21G で構造最適化計算を行いそれぞれの分子の HOMO, LUMO のエネルギー (eV) を算出し、また HOMO, LUMO の軌道を図示せよ。
- 非経験的分子軌道法 HF/6-31G\* で構造最適化計算を行いそれぞれの化合物について *o*-, *m*-, *p*- 位それぞれの炭素原子の電荷 (Charge) を算出せよ。
- 1, 2, 3 の方法で最適化した benzene の構造それぞれについて炭素-炭素間の結合距離 (Å) を比較せよ。  
\* 実測値: 1.397 Å
- 2, 3 の結果を踏まえて3つの化合物について何故このように異なった結果となるのか考察しなさい。

図 2-1. 演習問題 1

【3-a】

HIVプロテアーゼはHIV (Human Immunodeficiency Virus; ヒト免疫不全ウイルス)の増殖に必須であり、その阻害剤はエイズ治療薬として臨床場で使用されている。また、阻害剤のデザイン合成の基本は、HIVプロテアーゼの基質切断部位である Tyr-Pro, Phe-Pro に着目した構造変換である。阻害剤であるネルフィナビル (下図) と HIV-1 プロテアーゼ複合体の X 線結晶構造からネルフィナビルの作用機構、すなわち、HIVプロテアーゼ中のアミノ酸残基との水素結合、静電相互作用、ファンデルワールス相互作用 (分散力)、疎水性相互作用等の分子間相互作用について推測し、解答用紙にその様式を図示せよ。



\* ViewerLite50 を使用し、配布したネルフィナビルと HIV-1 プロテアーゼ複合体の 3 次元構造 (OIH9.pdb) から水素結合距離の測定等を行い、解答用紙に記入せよ。

\* アミノ酸の名称と 3 文字略記は以下のとおりである。

アラニン (Ala)、アルギニン (Arg)、アスパラギン (Asn)、アスパラギン酸 (Asp)、システイン (Cys)、グルタミン (Gln)、グルタミン酸 (Glu)、グリシン (Gly)、ヒスチジン (His)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、リシン (Lys)、メチオニン (Met)、フェニルアラニン (Phe)、プロリン (Pro)、セリン (Ser)、トレオニン (Thr)、トリプトファン (Trp)、チロシン (Tyr)、バリン (Val)

【3-b】

HIV は変異が頻発することで有名であり、臨床場では薬剤の効かない耐性ウイルスがすぐに出現し問題となっている。そのうち、HIV プロテアーゼ中の 30 番目の Asp から Asn へのアミノ酸変換は治療薬にネルフィナビルを使用した場合特有の薬剤耐性として知られている。その理由について考察せよ。

図 2-3. 演習問題 3

【2】

置換基の電子的性質 (電子供与・吸引) を表わす定量的尺度として用いられている Hammett  $\sigma$  は本来実験的に決定された値であるが、この値は分子の電子状態によって支配されると考えられ、分子軌道法による幾つかの予測法がこれまでに提案されている。ここでは、各安息香酸誘導体分子の主にカルボン酸部位の電荷 (電子密度) が分子全体の電子密度の増減を表すと考えて (Chuman, et al, *J. Quant. Struct. Act. Relat.*, 17, 313-326, 1998)、以下の相関解析を行い、上記を確認せよ。

$$\sigma_{m,p} = \alpha [q(O^-) + q(O^-) + q(H)] + const$$

上式で、 $q$  は括弧内の原子の電荷を表す。グラフ縦軸に  $\sigma$  の実測値を、横軸に上式からの予測値をプロットし、また上の相関式の係数 ( $\alpha$ )、切片 ( $const$ )、相関係数  $r$ 、標準偏差  $s$ 、及び分散比  $F$  を求めよ。解析対象分子 (安息香酸誘導体) の Hammett  $\sigma$  を下表に示す。

\* 半経験的分子軌道法及び非経験的分子軌道法 HF/3-21G (Spartan) を用い、各分子の構造最適化を行い、当該部分の電荷を算出せよ。

Compounds				Hammett $\sigma$ Constants
No	X	Y		$\sigma_{m,p}$
1	H	H		0.00
2	H	Br		0.39
3	H	CF <sub>3</sub>		0.43
4	H	CH <sub>3</sub>		-0.07
5	H	Cl		0.37
6	H	F		0.34
7	H	NH <sub>2</sub>		-0.16
8	H	NO <sub>2</sub>		0.71
9	Br	H		0.23
10	CF <sub>3</sub>	H		0.54
11	CH <sub>3</sub>	H		-0.17
12	Cl	H		0.23
13	F	H		0.06
14	NH <sub>2</sub>	H		-0.66
15	NO <sub>2</sub>	H		0.78

図 2-2. 演習問題 2

生に理論・計算化学に興味を持ってもらうか」に腐心していたが、この点に関しては少しほっとしている次第である。しかしながら、アンケート等を参考にしながら今後も本実習の改善を継続的に行っていく予定である。

著名な有機化学者かつ理論・計算化学者である Paul von Ragué Schleyer 教授 (米国、The University of Georgia) は以下の言葉を残している ; 「The Chemist now has incredibly powerful mathematical tools (namely computer) at his disposal. These tools are simple to use and about the only ones that continue to become less expensive. The future directions of chemical research are already programmed!」。上記の言葉は今から 20 年ほども前のものであるが、筆者らは現在もなお化学における理論・計算化学の導入があまり積極的ではないことを感じている。薬学教育においては特にその感が強く、医薬品を含む生体関連分子に関する物理化学、医薬品情報学など今後、理論・計算・情報化学のより積極的な導入と活用がより一層望まれると感じている。本稿が参考になれば幸いと感じるとともに薬学教育の理論・計算・情報化学の積極的活用と実践に微力ながら今後とも鋭意努力する次第である。

本実習に関する資料の準備や学生の指導を積極的に行ってくれた長岡 和也君をはじめ当研究室の大学院各位に感謝する。

最後に長年にわたり、化学教育・研究の一環として分子モデリングソフトウェア Spartann の普及に尽力されている Wavefunction, Inc., 日本支店 内田 典孝氏、高橋 美弥子氏に感謝いたします。



# 化学教育用分子モデリングソフトウェア「Spartan Student Edition」

## ～ 授業や実習でデスクトップモデリング ～

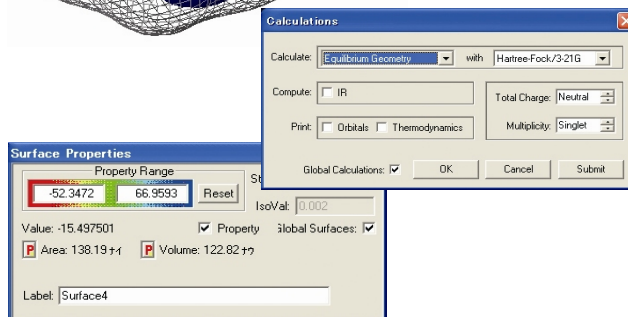
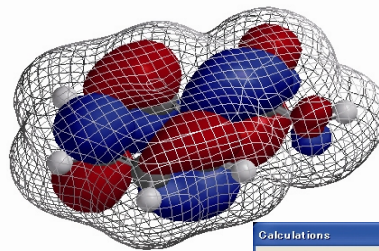
計算化学をコンピュータ実習のツールとして使用する際、問題になるのは学生たちがすぐに習熟できるような使いやすいインターフェイスが実装されているかということと、膨らみがちな予算をどの程度軽減できるかという2点ではないでしょうか？

Spartan Student Edition は授業や実習での使用を念頭に扱える機能やモデルサイズを制限し、リーズナブルな価格で提供されるユニークな教育用の分子モデリングパッケージソフトウェアです。

(ご購入は大学、高等専門学校など教育機関に限定しています。企業などでのご購入にはお応えしておりません)

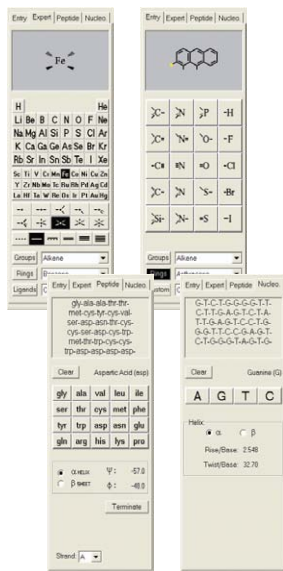
### Graphical User Interface

- 分子構築ツール (有機、無機・有機金属、ペプチド、ヌクレオチド)
- 反応ライブラリによる遷移状態の自動探索システム
- スプレッドシートデータからのグラフの作成
- 分子軌道、電子密度、静電ポテンシャルのサーフェスやマップ表示



### Methods (モデルサイズ)

- MMFF94 分子力場 1000 原子まで
- PM3 半経験的分子軌道計算 (遷移金属拡張) 50 原子まで
- Hartree-Fock 非経験的分子軌道計算 30 原子まで



### For Windows

Intel Pentium III または AMD Athlon 以上 Windows XP または VISTA  
Microsoft Internet Explorer 5.01 以上 メモリー:256MB 以上 空 Disk 容量:200MB 以上

### For Macintosh

PowerPC G3 400Mhz 以上 Intel Chip MacOS X 10.4.6 Tiger 以上  
メモリー:256MB 以上 空 Disk 容量:200MB 以上

### 永久使用許諾

- 大学向け価格:40,000 円 (税込 42,000 円) /1 本
- 高等専門学校/高等学校向け価格:20,000 円 (税込 21,000 円) /1 本

### 1年間レンタルライセンス

- 価格:6,000 円 (税込 6,300 円) /1 本

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。価格はすべて希望納入価格であり、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)  
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)
- 横浜営業所 ☎(045) 476-2061 (代)
- 東海営業所 ☎(052) 772-0788 (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)
- 中国営業所 ☎(082) 285-6381 (代)

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

■ご意見・お問い合わせ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail : [org@wako-chem.co.jp](mailto:org@wako-chem.co.jp) まで

Wako Chemicals USA, Inc.  
<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

Wako Chemicals GmbH  
European Office  
<http://www.wako-chemicals.de>  
Tel: 49-2131-311-0

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