

WAKO

実験生物学者・
実験化学者のための
IT活用誌

Infomatic

World

January 2011

No. 22

Contents

システム生物学の勧め

第7回スパコンで焙り出す薬剤応答遺伝子ネットワーク…………… 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

Cell Illustrator Onlineを使ってみよう

(7)「高速になったシミュレーション」…………… 4

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

ニトログリセリンはなぜ爆発するか？

分子現象を密度汎関数(DFT)法で解析する(1)…………… 6

大阪大学先端科学イノベーションセンター 柳田 祥三
wavefunction, Inc. 内田 典孝

リアルタイム化学構造式検索システム…………… 9

分子モデリングソフト「Spartan」

体験型ワークショップ開催のお知らせ…………… 10

計算化学ソフトウェアセミナー開催のご案内…………… 10

Spartan'10発売案内・製品紹介…………… 11

MacroModel製品紹介…………… 12

第7回スパコンで焙り出す薬剤応答遺伝子ネットワーク

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

1 「世界一になる理由は何があるのか？」

忘れもしない2009年11月13日（金）、事業仕分けにより「次世代スパコン」が「仕分け人」連舩参議院議員のこの有名な言葉で仕分けられた。「限りなく予算計上見送りに近い縮減」、事実上の凍結であった。この事業は文部科学省の国家プロジェクトで10ペタFLOPS(1秒間に 10^{16} 回の浮動小数点演算)性能をもつスパコンを構築するというものだ。このプロジェクトには、スパコンというハードウェアだけでなく、次世代スパコンを最大限に活用するためのソフトウェア(ライフサイエンス分野及びナノテクノロジー分野のグランドチャレンジ・アプリケーション)の開発が含まれている。ライフサイエンス分野のグランドチャレンジは「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」で、次世代生命科学の創成にチャレンジしている100人近くの若い研究者がこのプロジェクトで雇用されていた。この凍結により2010年3月いっぱいまで皆失職し、ソフトウェア開発も頓挫することになった。著者らはこのプロジェクトにおいて本稿で紹介する「大規模遺伝子ネットワークの推定とその応用」のためのソフトウェアを開発し、生体内分子、化合物、環境因子などが織りなす病態・生命プログラムを次世代スパコンで明らかにし、変幻自在の生命システムを御す次世代生命科学の創成を目指していた。その後、この仕分けが適切でなかったことが理解され、「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」として再構成され、ほぼ復活した。しかし未来を拓こうとした若いチャレンジャー達の心の傷は解凍したからといって決して癒えるものではない。

2 スパコンによる生命システムの「見える化」

次世代スパコンはまだ共用されていないが、著者らのグループは、これまでヒトゲノム解析センターのスパコン(75テラFLOPS、6000コア;2012年1月からは225テラFLOPS)を利用して、大規模データ解析による生体内分子ネットワークの解析や、生命システムをモデル化し、シミュレーションモデルと実験データとを融合させる研究を行ってきた。そして、予測能力をもった数千の生体分子のネットワーク「予測する地図」をデータから構築するソフトウェアを開発してきた。状態空間モデルやベイジアンネットワークなどに基づいた革新的な方法である。そして、スパコンを使ってはじめて見える生命システムの「見える化」を実現し、大規模遺伝子ノックダウンや抗がん

剤などの薬剤応答時系列遺伝子発現データからの大規模遺伝子ネットワーク解析を可能にした。使用しているヒトゲノム解析センターのスパコンは、ライフサイエンスに関する事業であれば、全国のだれもが民間・学術機関を問わず、こうしたソフトウェアやディスクストレージも含め、計算リソースを利用できるようになっている[1]。

3 スパコンで暴く抗がん剤応答遺伝子ネットワーク

状態空間モデル(State Space Model; SSM)と次元圧縮という技術により、十数点の時系列遺伝子発現データから、薬にตอบสนองしていく遺伝子発現のシミュレーションが可能な予測モデルを作ることができる[2,3]。予測モデルが対象とする遺伝子数が数千である一方、計測時点が十数個と少ないため、オーバーフィッティングの問題が起こる。次元の呪いとも言いいたくなる現実である。この問題に対して、情報量基準を用いて状態変数の最適化を行うことで予測能力をもったモデルを作ることができる。これを使うとシミュレーションにより化合物などによるシステムの異常さを暴くことができる[4]。

メラノーマ細胞株と抗がん剤パクリタキセル(タキソール)を用いて時系列遺伝子発現データを取り、パクリタキセルを投与したメラノーマ細胞の遺伝子ネットワークの動的変化を

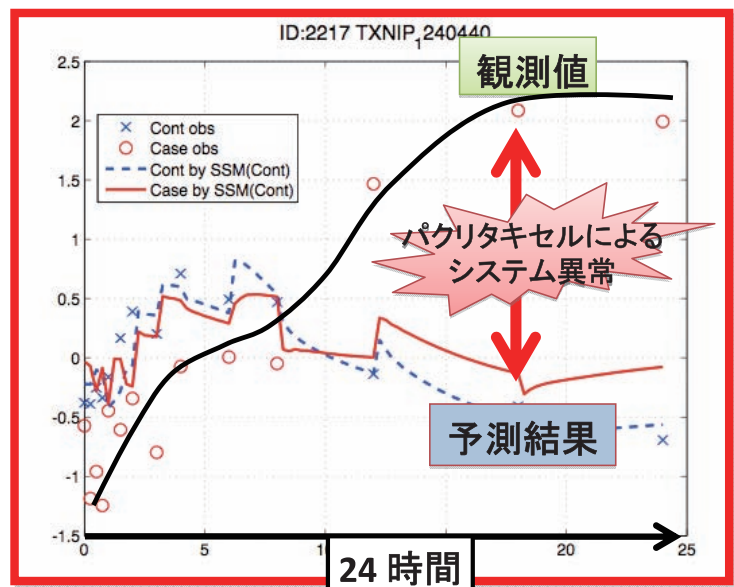


図1 パクリタキセル投与のシミュレーション結果から大きく逸脱した観測値を示した遺伝子(TXNIP)は、もうひとつのネットワーク推定手法でハブ遺伝子として同定した耐性関連遺伝子そのもの。青色のxはコントロールデータ、青の点線はコントロールシステムでの予測結果。予測が観測値に一致している。一方、赤○はケースデータで(黒線で補間)、赤線がケースデータを使っている予測結果。予測が観測値から大きく外れ、パクリタキセルがシステムを変えていることが推察される。

見た。新たな標的遺伝子を探索することが目的である。パクリタキセルがメラノーマの遺伝子制御システムをどのように変えているかをネットワーク構造の違いとシミュレーションで調べた。このために、ケースとコントロールからなる2種類のデータをDNAチップで計測した。ケースは、パクリタキセルを投与した14時点（各時点3回計測）、24時間にわたるデータである。コントロールはシステムの構造を変えないと考えられるメタノールで刺激した同じ数のデータである。コントロールデータから推定した状態空間モデル（これをコントロールシステムとよぶ）で、パクリタキセル投与のデータとパクリタキセルを投与していないデータを使って2種類の予測シミュレーションをする。注目する遺伝子は、コントロールデータの遺伝子発現の予測はうまくいくが、ケースデータの予測が大きく外れるものである。このような遺伝子は、パクリタキセルの影響を受けてシステムを変化させていると考えられる。網羅的にこうした遺伝子を探索すると、観測値からシミュレーション結果が大きく逸脱している遺伝子が見つかる。たとえば、TXNIPがその一つで、これは乳がんにおいてパクリタキセルの耐性遺伝子であることが報告されている（図1）。状態空間モデルでは、ネットワーク構造もみることができ、ケースとコントロールではTXNIPの周りのネットワーク構造が大きく異なっていることもわかった。

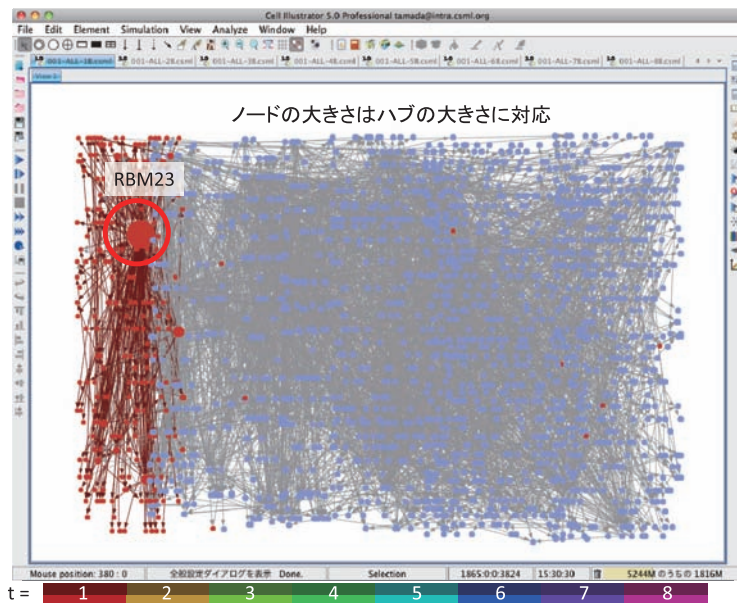
一方、ダイナミック・ベイジアンネットワークを拡張した方法で、ケースデータから動的に変化する遺伝子ネットワークを描出すると、パクリタキセル投与2時間後、TXNIPはハブ遺伝子として登場していることがわかる（図2）。これは1024コアを使って数時間かかる計算である。2つの異なる考え方に基いたシステム解析法であるが、同じものが抽出されている。これらのネットワークの表示には、Cell Illustratorが用いられていることはいうまでもない。

4 おわりに

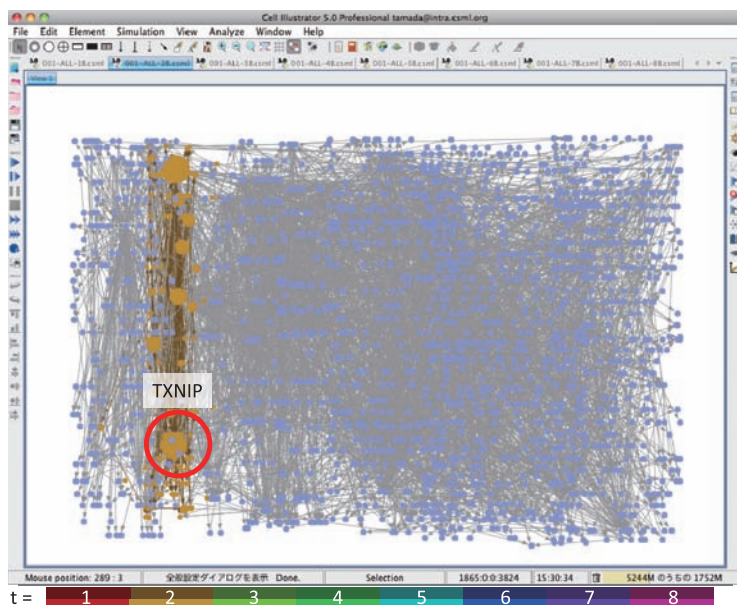
ここで紹介したデータは、DNAチップによるmRNAのデータであるが、miRNAなどを含んだネットワークにも適用できる。今後は、次世代シーケンサーの普及により、RNA-Seqデータやエピゲノムデータを用いて、さらに網羅的・精細なネットワーク地図が得られるものと期待される。

参考文献

- [1] https://supcom.hgc.jp/japanese/pay_service/index.html
- [2] Yamaguchi, R., et al.: Finding module-based gene networks with state-space models? Mining high-dimensional and short time-course gene expression data: IEEE Signal Processing Magazine, 24: 37-46, 2007.



(a) 1時間後



(b) 2時間後

図2 パクリタキセルを投与した時系列データから拡張ダイナミック・ベイジアンネットワーク [5] で推定した動的ネットワークの一部。ノードの大きさはハブの大きさに対応している。(a) 1時間後、RBM23がハブになっている。この遺伝子は、タキソールの標的遺伝子の一つ (TUBA4A、Tubulin alpha-4Achain) とタンパク質相互作用することが報告されている。パクリタキセルは微小管を極度に安定化させて正常な細胞列を阻害する。(b) 2時間後、乳癌において既にパクリタキセルの耐性遺伝子として知られている TXNIPが大きなハブとして登場している。

- [3] Hirose, O., Yoshida, R., Imoto, S., Yamaguchi, R., et al.: Statistical inference of transcriptional module-based gene networks from time course gene expression profiles by using state space models. Bioinformatics, 24: 932-942, 2008.
- [4] Yamaguchi, R., Imoto, S., et al.: Predicting differences in gene regulatory systems by state space models. Genome Informatics, 21: 101-113, 2008.
- [5] Tamada, Y., et al.: Unraveling dynamic activities of autocrine pathways that control drug-response transcriptome networks. Pacific Symposium on Biocomputing, 14: 251-263, 2009.

(7) 「高速になったシミュレーション」

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オンライン (Cell Illustrator Online; CIO) 4.0はバイオパスイェイのシミュレーションソフトウェアです。CIOでは、従来のシミュレーションエンジンに加えて大幅に高速な実行速度を得られるシミュレーションエンジンを搭載しています。このエンジンや、それを利用したParameterized Simulation機能がモジュールとして提供され、100個や1,000個を超えるエンティティを持つ大規模なモデルに対してやプログラムの何百回というような繰り返しでのシミュレーション実行に対応できます。今回は、この高速シミュレーションを紹介します。

高速シミュレーションモジュール

高速シミュレーションモジュールは、CIOで作成されたバイオパスイェイのモデルをその内部でプログラム言語に書き換え、コンパイルすることにより、従来のスクリプトによるシミュレーションエンジンよりも大幅に高速なシミュレーションを実現しています。その速度向上の程度は、モデルによって異なりますが、数倍から数百倍になります。http://www.csml.org/models/csml-models/circadian-rhythms-in-drosophila/のモデルをSampling Interval=0.1[pt], Simulation Time=100000[pt]の条件で比較を行ったところ、通常シミュレーションで84秒、高速シミュレーションで17秒でした。このモデルでは、5倍程度にしかなっていませんが、これには理由があります。実は、モジュールを使用しない通常のシミュレーションでもモデル中にスクリプトを使用していなければ、シミュレーションエンジンが最適化を行い、いくらかの高速化を実現しているのです。高速シミュレーションモジュールは、このような工夫も簡単に超えるスピードであるといえます。一方で、従来のシミュレーションエンジンが不得意とするスクリプトを含む Multiple signaling pathways of VPC fate

specification (<http://www.csml.org/models/csml-models/vulvaldev/>)のモデルでは、通常シミュレーションで12,410秒、高速シミュレーションで31秒という桁違いの差が生まれています。実に400倍のスピードです。

このような高速にシミュレーションを開始するための操作は、高速シミュレーションモジュールが使用できる条件の下、メニューバーから [Simulation] → [Run SECG Simulation] を選択します。これまでの [Simulation] → [Run] であったところからの変化になりますので、操作上の大きな違いはありません。

ただし、[Run SECG Simulation] を実行したときに “Could not run java compiler” などとエラーが発生するかもしれません。このような時は、初期セットアップが必要です。OracleのWebサイトからJava Development Kit (JDK) をダウンロードして、インストールしてください。すでにJDK 1.5以上がインストールされている場合は、そのままでも可能です。Java Runtime Environment (JRE) ではなく、JDKである点をお気をつけください。その上で、[Simulation] → [Setup SECG] で開くダイアログ (図1) の “Javac Path” にjavacまでのパスを指定します。例えば、標準的なWindowsでJDK 1.6.0 Update 22がインストールされている場合は、“C:\Program Files\Java\jdk1.6.0_22\bin\javac” というパスになります (環境変数も使えます。環境変数pathにjavacのパスが書かれている場合は、javacのみでも可能です)。

高速シミュレーションは、基本的に一気にシミュレーションを実行します。実行完了後の結果をチャートやログで確認することになります。初期設定では、チャートは通常のシミュレーションと同じ内容のものが表示され、チャートに含まれるエンティティとSave Logが有効になっているエンティティの値の時間変化のログは、モデルのファイルが保存されている場所に、モデルと同じ名前+.outputという名前のフォルダ中に作られます。1つもチャートが作成されていない場合は、シミュレーション完了時に何も表示がされませんので、少なくとも1つはチャートがあった方がわかりやすくよいでしょう。

パラメータ探索モジュール

高速シミュレーションを利用したモジュールの一つで、さまざまな初期値の設定をした場合を連続して実行し、結果を2D/3Dプロットで表示するものがパラメータ探索モジュールです。モデル中のあるパラメータの値が一定の固定値ではなく、多数の値でシミュレーションを

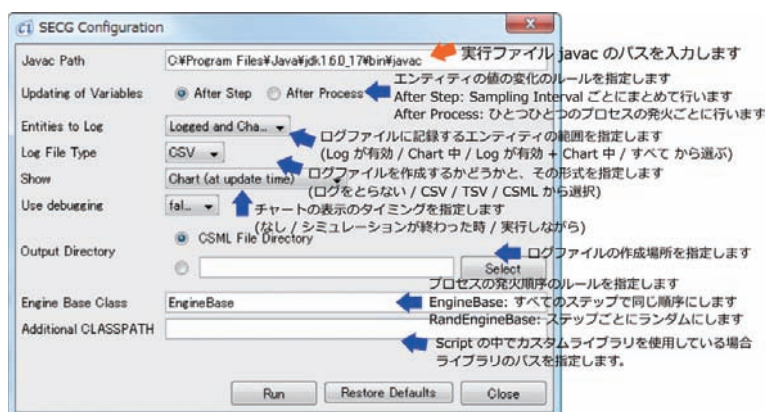


図1 [Setup SECG] のSECG Configurationダイアログ

行った場合の結果を一度に得ることができます。多数の結果を一目に観察したり、比較することで、最適な初期条件を検討、推測するときに役立ちます。Infomatic World No.15までで作成したASE 細胞の運命決定モデルを例に簡単なパラメータ探索を行ってみます。メニューバーの [Simulation] → [Run Parameterized Simulation] を選ぶと、図2のダイアログが表示されます。このダイアログで、初期値を検討したいエンティティを選択し (Usedの列のチェックボックスをオン)、初期値の開始値 (Min)、終了値 (Max)、検討する間隔 (Interval) を入力します。ここでは、モデル中でパスウェイの最上流である細胞質内のIsy-2の初期値を検討することにします。細胞質内のIsy-2の変数名 (Variable) はm5ですので、ダイアログ中のm5をUsedにして、0から0.1の間を0.02間隔で、つまり6条件でのシミュレーションを連続して行うように設定します (図2)。そしてRunボタンを押すと、すぐに図3のようにParameterized Simulation Resultダイアログと、チャートでシミュレーション結果が表示されます。

はじめは、2D chart表示モードで表示されるので、今回の表示により適切な3D表示モードに変更します。小さなParameterized Simulation ResultダイアログのChart typeのコンボボックスから3D line chartを選択すると、図3のように、m5の軸が追加され (赤丸参照) 6条件分のチャートが重ねられて表示されます。この多数のシミュレーションによって、m5の初期値が0.04から0.06の間にASELとASERの分岐点があることがわかります。この後0.04から0.06の間をより細かくきざんだシミュレーションしてみてもおもしろいと思います。ただし、この数値はシミュレーション上のものであって単位のないものです。現実の濃度や量との一致はしないものですので注意してください。

シミュレーション多言語出力モジュール

セルイラストレータで作成したモデルをプログラム言語 (Java, Fortran, C++, C, Perl, Python) のソースコードに変換して出力するモジュールです。勘の良い方はすでに気づいているかもしれませんが、ここまでで使っていた高速シミュレーションモジュールは、多言語出力モジュールが作る

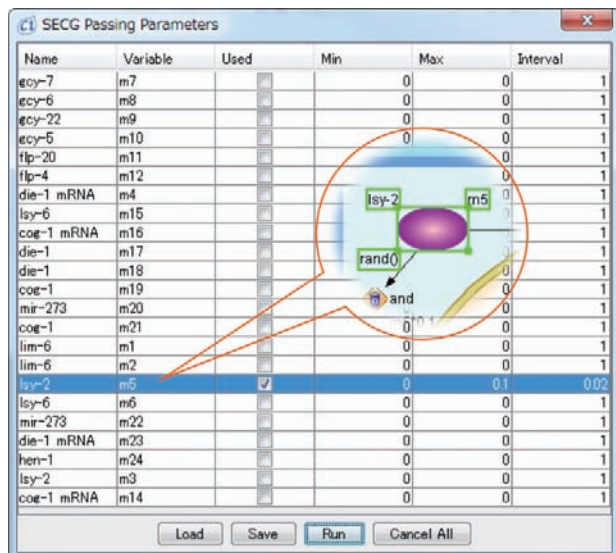


図2 SECG Passing Parametersダイアログ

Javaのソースコードをコンパイルして実行しています。このモジュールを用いることで、例えば自前の解析アプリケーションに高速なシミュレーションモデルをプラグインすることができます。メニューバーの [File] → [Export] → [Engine Source Code] とたどると、エクスポート先の言語が選べます。Javaの例は図4のように出力され、Eclipseなどの開発環境でソースコードとして使用できます。このようなソースコードは、各種の環境でコンパイルを行うことで、コンソールでの実行—シミュレーション—ができます。シミュレーション結果は、ログファイルのようにテキストで出力されます。

また、CIで作成したシミュレーションモデルが実行可能なプログラムになることによって、スパコンとの相性が格段によりなります。あるモデルについてパラメータのバリエーションを何万と作成し、全てをシミュレーション実行し、結果を評価する、といった実験が行われています。

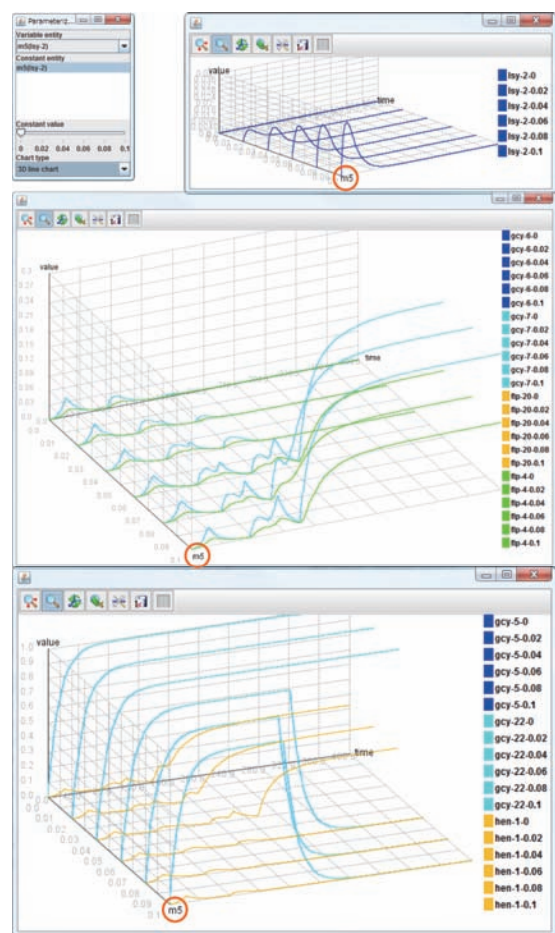


図3 Parameterized Simulation Resultダイアログ (左上小枠) とチャート

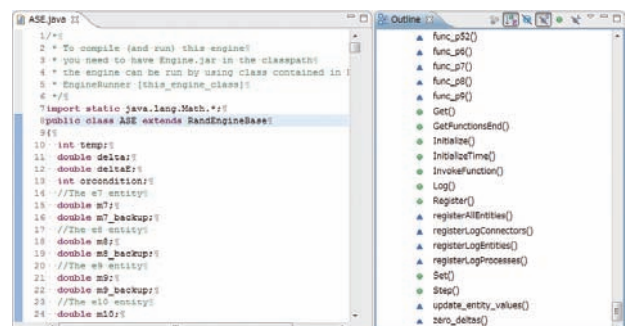


図4 Java言語にエクスポートしたシミュレーションモデルをEclipseで表示しているところ

分子現象を密度汎関数 (DFT) 法で解析する (1)

大阪大学先端科学イノベーションセンター 柳田 祥三
Wavefunction, Inc. 日本支店 内田 典孝

密度汎関数法 (DFT) による計算では、有機分子のみならず、様々な金属元素を含む幅広い分子系に対して、電子エネルギー準位や分子のモルホロジー (ダイポール (dipole)、結合距離や結合角度) が実験値に対して精度よく求められる。さらに、最近のパーソナルコンピュータはその基本性能が高まり、例えば分子モデリングソフト Spartan^(*) を使えば、200原子程度までの分子軌道計算が比較的短時間にしかも自分自身で計算できる。数年前、筆者は硫化亜鉛の二酸化炭素の光還元触媒反応が、密度汎関数法に基づく分子軌道計算で見事に解析できる感動を経験した。しかし、それは計算化学の専門の方に依頼し、大型計算機を用いての計算結果であった。その後、光合成型太陽電池の研究やマイクロ波を照射することで瞬時に進行する化学反応の研究を続ける過程で、分子を構成する電子は、紫外・可視・赤外・マイクロ波で呼称される電磁波エネルギーの照射によって、会合分子間を電子が往来することを知り、分子化学現象を電子相関・エネルギーに基づいて語ることの重要性を感じた。

密度汎関数理論は化学と物理学の両方の分野を牽引する。その開発者である Walter Kohn 博士と量子化学の計算化学に貢献した John A. Pople 博士は、1998年のノーベル化学賞を共同受賞した。両人がノーベル賞の受賞式典でノーベルの発見したニトログリセリン分子の爆発性を量子化学的に説明されたか否かは不明である。そこで、まず、有機化学者の立場で、ニトログリセリンに代表される爆発性分子の密度汎関数法 (DFT B3LYP/6-31G*) による計算化学を行った。

1 ニトログリセリンはなぜ爆発するのか

図1にニトログリセリン分子のEquilibrium Geometry (平衡構造) でのdipoleとニトロ基 (NO₂-) 周辺の原子間距離を求めた結果を示す。ニトロ基と同じ電子吸引性のグループであるトリフルオロアセチル基 (CF₃CO-) やニトロ基の代わりにニトロソ基 (NO-) を入れたグリセリンエス

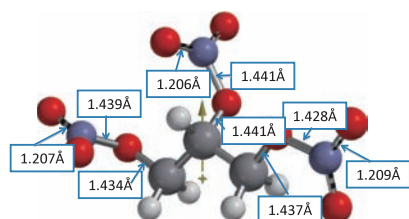


図1 ニトログリセリンの平衡構造における結合距離とダイポール (黄色の矢印)

表1 グリセリン誘導体のエネルギー準位とダイポール

Name	E LUMO(eV)	E HOMO(eV)	Dipole(debye)
glycerol	1.42	-7.01	3.54
nitroglycerol	-2.41	-9.02	4.01
nitrosoglycerol	-2.61	-7.76	3.62
TFA-glycerol	-1.45	-8.51	5.47

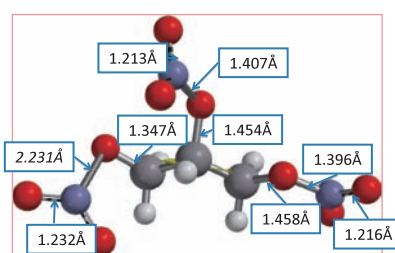


図2 ニトログリセリンのアニオンラジカルの平衡構造における結合距離とダイポール (黄色の矢印)

テルについても、同様の計算を行った。表1には、それぞれの最低非占有軌道 (LUMO) と最高占有軌道 (HOMO) のエネルギー準位とdipoleをまとめた。当初、ニトログリセリンにおけるNO₂-O結合やO-C結合が大きく伸長していることを予想したが、ニトロソグリセリンとの比較で大きな差は見受けられなかった。しかし、表1に示すように、ニトログリセリンは大きなdipoleを有し、LUMOのエネルギー準位が低く、電子を容易に受け入れやすいことが示された。しかし、CF₃CO-基の導入では、LUMOのエネルギー準位は大きく変動しないが、ニトロソ基に置き換えたグリセリン誘導体のLUMOのエネルギー準位は、ニトロ基と同じく著しく低いことが示された。

そこでニトログリセリンとニトロソグリセリンにそれぞれ電子を1個入れた場合生成するアニオンラジカル分子の平衡構造を計算した。図2に示すように、ニトログリセリンの場合、左端のニトロ基のNO₂-O結合距離が2.231 Åと大きく開裂状態に近い状態にあると計算された。ニトロソグリセリンの平衡状態とそのアニオンラジカルの平衡構造の原子間距離を求め比較した (図3)。ニトロソ基の周りの結合は若干伸長する傾向が認められるが、ニトログリセリンのアニオンラジカルに見られる開裂状態にはない。この密度汎関数計算の比較結果に基づき、次の解釈を行った。

ニトログリセリンには不純物としてグリセリンが共存していることが予想される。グリセリンのHOMOのエネルギー準位は比較的高い (表1)。誘電率が大きい媒体系に外部工

(*) Spartan'08 for Windows Full Edition Wavefunction, Inc. Irvine CA, USA

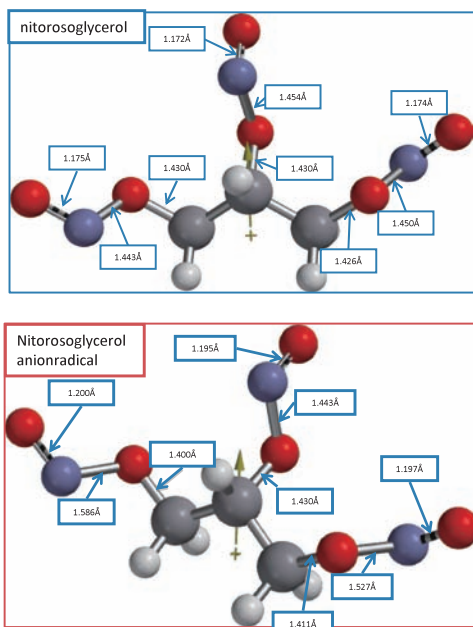


図3 ニトログリセリンとそのアニオンラジカルの平衡構造における結合距離とダイポール(黄色の矢印)

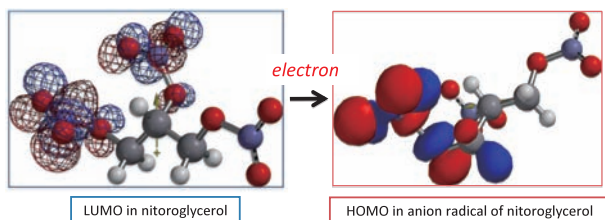


図4 ニトログリセリンのLUMO軌道とそのアニオンラジカルのHOMO軌道

エネルギーとしての圧力(電磁波エネルギーが発生)や熱(赤外線エネルギー)によって、グリセリンのHOMOにある電子が、ニトログリセリンのLUMOにトンネル的に移動すると推断した(図4)。分子間の界面エネルギー準位に支配されない電子移動や π スタッキングや水素結合等を介した分子間の電子移動現象は、有機半導体デバイスでの電子移動現象にも見られる。すなわち、ニトログリセリン分子は、グリセリン分子と会合し何らかの電磁波エネルギーによって、グリセリンからの電子移動を受ける。その結果ニトログリセリンはアニオンラジカルに変化する。続いてニトロ基グループ周辺の結合が開裂し、開裂に伴う分子系へのさらなる熱と圧縮は、ニトログリセリン分子の電子移動を爆発的に進行させる。

2 エーテル類由来の過酸化物(ペルオキシド)の危険性

エーテル類の蒸留過程で誤って過度に濃縮した場合、発火・爆発する不幸な事実を、有機化学者はよく聞かされている。エーテル類は酸素を溶解し、徐々に過酸化物が蓄積される。そこでテトラヒドロフランのペルオキシド分子(THF-OOH)、比較のために1,4-ジオキサン(DOX)、シクロヘキサン(CyH)の各ペルオキシド分子(DOX-OOH, CyH-OOH)を分子軌道計算した(図5(a))。軌道計算は、ニトログリセリンの場合と同じくDFT B3LYP/6-31G*を用いた。図5の平衡化学式は、分子のダイポールの向きが下から上になるように統一させた。ペルオキシド結合の酸素-酸素結合は、過酸化水素のそれと比較しても大差はない。あえて

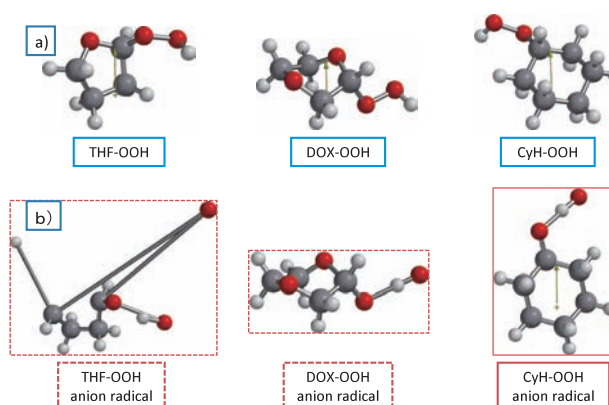


図5 仮想的過酸化物種の密度汎関数法による計算結果: a) 平衡構造とダイポール(黄色の矢印)、b) それらのアニオンラジカルの平衡構造(エラーメッセージでの構造を含む)

表2 Tetrahydrofuran (THF)、1,4-dioxane (DOX)、cyclohexane (CyH) とそれらからの誘導される過酸化物のエネルギー準位と dipole

Name	E LUMO(eV)	E HOMO(eV)	Dipole(debye)
Tetrahydrofuran (THF)	2.38	-6.46	1.79
THF-OOH	0.70	-6.86	3.13
1,4-dioxane(DOX)	2.38	-6.63	0
DOX-OOH	0.49	-6.83	1.31
cyclohexane(CyH)	2.18	-7.94	0
CyH-OOH	0.83	-6.84	1.97

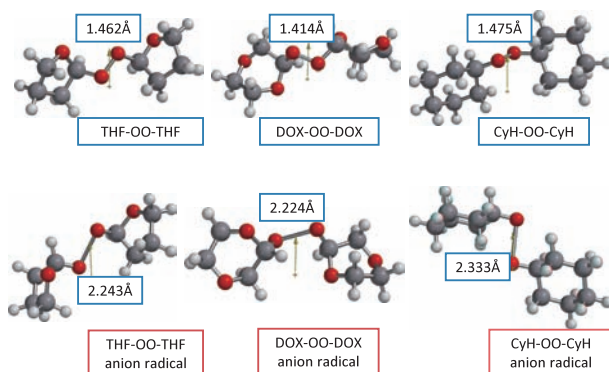


図6 過酸化物分子とそのアニオンラジカル分子の平衡構造と酸素-酸素結合距離

言えば、THF-OOHが幾分ねじれ構造をとっている程度であった。しかし、各ペルオキシドは、ニトログリセリンと同じく、電子を受け入れやすいエネルギー準位(LUMO)を有し、また、大きなdipoleを有している(表2)。さらに、それら各アニオンラジカル分子に関しても、その平衡構造を求め量子化学的比較を試みた。しかし、THF-OOHとDOX-OOHのアニオンラジカルは収束せず、エラーメッセージとして図5(b)に示した構造を与えた。THF-OOHの場合は、爆発直前かあるいは爆発中の構造とみることができる。なお、CyH-OOHのアニオンラジカルは、初期のCyH-OOH結合はCyH-OHC結合として収束した。収束しなかったDOX-OOHのアニオンラジカルと同じ構造であり、THF-OOHと同じく、それらは爆発分解しようとしている構造と想像した。

続いてTHF、DOX、CyHからの対称ペルオキシドTHF-OO-THF、DOX-OO-DOX、並びにCyH-OO-CyHのDFT B3LYP/6-31G*による軌道計算を行った。平衡構造のみ

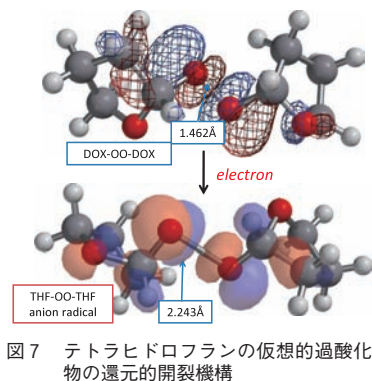
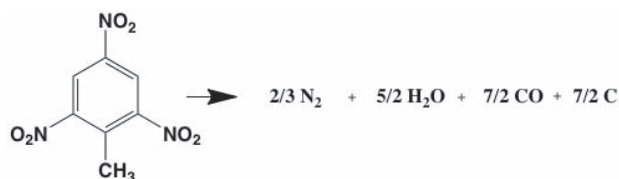


図7 テトラヒドロフランの仮想的過酸化物の還元的開裂機構

ならず、アニオンラジカルも計算上収束した(図6)。すべての平衡構造は、分子のダイポールの向きが下から上になるように統一した。開裂しやすいと考えられるペルオキシド結合(-OO-)は、アニオンラジカルになると著しく伸長開裂状態になる。軌道概念で示すと、THF-OO-THFが電子を受け取ることによって生じるアニオンラジカルは、図7に示すように、THF-OO-THFのLUMOに電子が配備された結果、HOMOを形成するが、そのHOMOは反結合軌道を形成することで、ペルオキシド結合(-OO-)が伸長すると解釈できる。THFの過酸化物は、ニトログリセリンと同じく、dipoleが著しく大きいことが、THFからTHF過酸化物への電子移動を誘発しやすいことが同じく関係しているのではないだろうか。

3 トリニトロトルエン(TNT)の爆発解析

核兵器の威力は一般に、同じエネルギーのTNT爆薬の重量に換算して表記される。例えば、「20メガトン級の水爆」は20メガトン、つまり、2,000万トン分のTNT爆薬と同じ爆発力を持つ。この爆発の化学反応は下式で示される。窒素や水、一酸化炭素、炭素といった安定な分子にまで急速に分解するため、急激な体積膨張を伴うと理解されている。



DFT法計算は、このような爆発反応をうまく説明する。

TNTとそのアニオンラジカルの平衡構造をDFT B3LYP/6-31G*によって求めた。TNTのLUMOのエネルギー準位は-3.49 eVと求められ、電子を受け入れやすいこと、また、TNTアニオンラジカルのdipoleは3.02 debyeと求められ、TNT(dipole 1.48 debye)よりも倍近く大きいことが示された。両者の立体構造を比較すると、TNTアニオンラジカルの場合、メチル基がベンゼン環平面から飛び出した構造を有し、その結果おおきなdipoleを与えていることが示された(図8)。さらに、両平衡構造の主な結合距離を比較すると、TNTアニオンラジカル分子の結合伸長が、ニトロ基のO-N間、さらに、ベンゼン環内のC-C結合間に見られた(図9)。TNTアニオンラジカル分子の伸縮が著しい結合は、そのHOMO構造が裏付けている。短い収縮結合はHOMOが結合性軌道を、また長く伸長した結合は、HOMOが反結合性軌道を形成したことを反映している(図10)。DFT計算では、TNTの爆発は、アニオンラジカル経由でのニトロ基からの活性酸素原子の発生を示し、爆発反応における窒素、水分子、一酸化炭素等のガス状物質の瞬間的生成が理解できた。

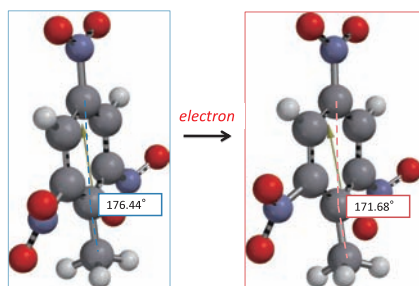


図8 トリニトロトルエン(左)とそのアニオンラジカル(右)の平衡構造における平面性の違い

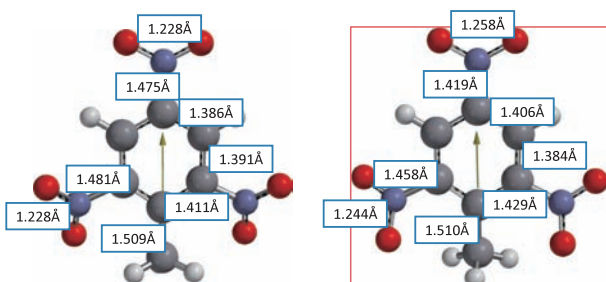
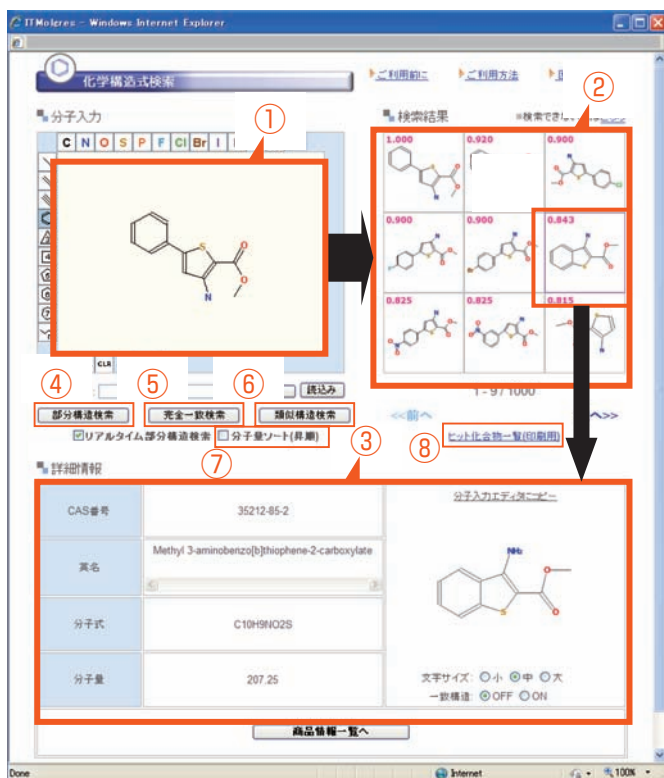


図9 TNTとそのアニオンラジカルの平衡構造における結合距離とダイポール(黄色の矢印)

4 まとめ

有機分子は電子が豊富な系である。しかし、ニトロ基で代表される電子吸引基を有機分子に導入すると、有機分子のLUMOを下げ、電子豊富な有機分子や、金属界面からの電子移動を誘発する。そのような電子移動の誘発は、熱エネルギーや圧力(電磁波エネルギーを発生する)によって始動する。特に多くの電子吸引基を分子中に持つ有機分子は、電子を受け入れてアニオンラジカルへの変化過程で、爆発的反応を誘発する。有機分子(HOMO準位が高い)と酸化剤(LUMO準位が低い)の不注意な混合、すなわち、電子吸引基を有するニトロ化合物やテフロンで代表されるハロゲン化合物(いずれもLUMO準位が低い)と金属粉末(還元剤)との混合により爆発反応を誘発することは、有機化学者の常識でもある。

“リアルタイム”に検索結果を表示！ 「類似構造検索」で探索範囲を効率的に拡張！



●業界初の“リアルタイム”構造検索

- ①構造を入力すると…
- ②瞬時に「ヒット化合物」を一覧表示
- ③さらに、選択した化合物の詳細情報を表示

●多彩な抽出手法

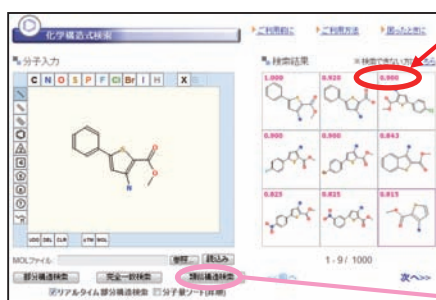
- ④部分構造検索
クエリ構造を部分構造に含む化合物を抽出
- ⑤完全一致検索
クエリ構造と完全に一致する化合物を抽出

New! ⑥類似構造検索
独自の類似性基準に基づき探索範囲を効率的に拡張し、化合物を抽出

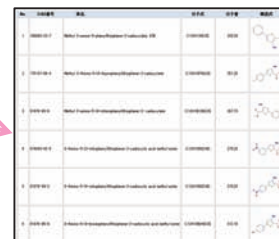
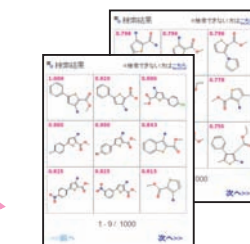
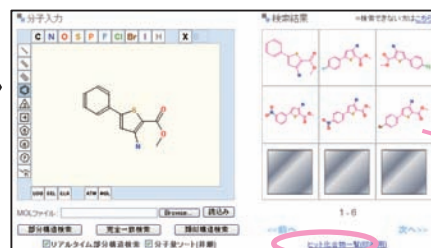
●更なる便利機能

- ⑦分子量(昇順)による並べ替え
ボックスにチェックを入れることで、ヒット化合物を分子量順(昇順)に並べ替え表示

New! ⑧ヒット化合物一覧の印刷
“ヒット化合物一覧(印刷用)”をクリックすることにより“ヒット化合物一覧ページ”が開き、表示されている9件までの化合物情報を印刷可能



類似度スコアを表示



<http://www.siyaku.com/> で **構造式検索** のボタンをクリック！！

思考を途切れさせることなく“Chemical Surfing”するために…
“CSO”(Chemical Search Online)は進化し続けます…

分子モデリングソフト「Spartan」 —— 体験型ワークショップ開催のお知らせ ——



Spartanの操作の基礎を体験、演習いただける午後半日のコースです。少人数制ですので、個別のご質問にも可能な限り対応させていただきます。

コース名	ワークショップ「Spartanを用いた計算化学実験」ショートコース [定員 10名]
使用ソフトウェア	Spartan' 10 for Windows 最先端の分子モデリングパッケージ
日時	①2011年2月8日(火) 13:00~16:30 於: 和光純薬工業(株) 東京支店6F セミナー室 [〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-5-13; TEL: 03-3270-8243 (学術部)]
内容	<ul style="list-style-type: none"> •13:00~14:30 インTRODクシヨン [分子力学と量子力学] どんな計算ができますか [①平衡構造、遷移構造 ②配座解析 ③反応/活性化エネルギー ④スペクトル ⑤エネルギープロファイル] •14:40~16:00 グラフィックスをつくってみましょう [①電子密度面 ②静電ポテンシャルマップ ③分子軌道マップ] •16:00~ Q&A、自由演習
費用	無 料
お申し込み方法	下記URLより、必要事項をご入力の上お申し込み下さい。 http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/index.htm

計算化学ソフトウェアセミナー 開催のご案内



近年、PCの飛躍的な高性能化により、以前はワークステーションで行っていた計算がPCでも可能となってきています。また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のみならず、タンパク質などの生体高分子の分子モデリングやシミュレーションを、PCで行うことが普通に行われるようになってきています。

この度、インフォコム株式会社、Wavefunction, Inc.のご協力を得まして、計算化学ソフトウェアのセミナーを開催する事となりました。ソフトウェアとその使用事例についてわかりやすくご紹介します。

日々進化を続ける計算化学の世界をこの機会に是非ご体験下さい。

開催時期	2011年6月(予定)		
開催場所	和光純薬工業(株) 東京支店6F セミナー室(予定) [〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-5-13; TEL: 03-3270-8243 (学術部)]		
参加費	無 料		
定 員	40名		
内容(順不同)	<ul style="list-style-type: none"> •「ソフトウェアによる分子力場計算」 •「分子構造の予測とその応用」 •「分子モデリングソフトって何だろう」 •「分子現象の分子モデリング解析」 	インフォコム株式会社 吉留 大輔 様 国立医薬品食品衛生研究所 栗原 正明 室長 Wavefunction, Inc. 内田 典孝 様 大阪大学 先端科学イノベーションセンター 柳田 祥三 特任教授	

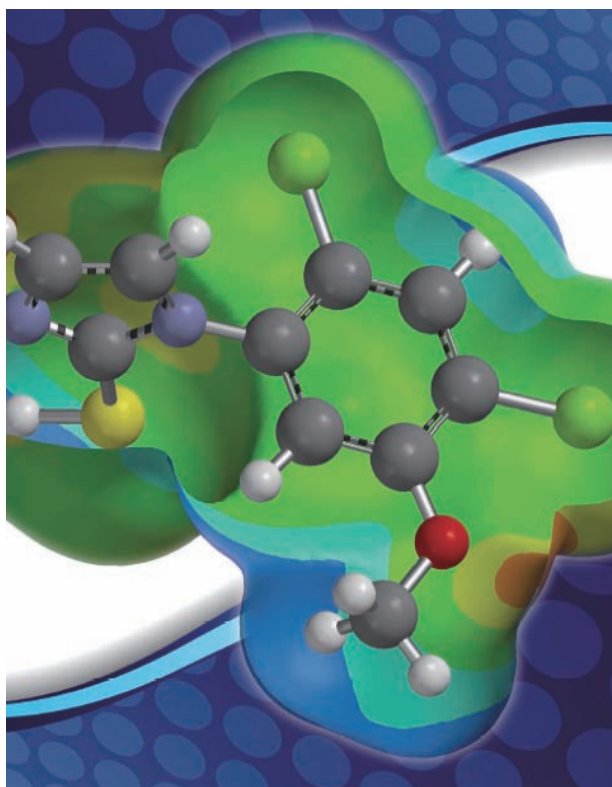
* プログラムの詳細・お申し込み方法は本誌Infomatic World3月号、並びに当社ホームページにてご案内致します。
* 内容のタイトルは変更になる可能性があります。

Spartan'10

for Windows, Macintosh and Linux



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'10が新登場です。これまで Spartan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'10をお試し下さい。



●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、ハートリーフォック(HF)や、密度汎関数モデル、RI-MP2法においてデータ処理速度が向上しました(Parallel版)。

●NMRの充実

NMRスペクトルとして従来の¹H、¹³C、COSY、NOSEYに加え、DEPT、HMBC、HSQCを表示できます。また¹³Cのケミカルシフトの精度が向上しました。

●IRスペクトル検索能力の向上

IRスペクトルデータベースを充実、構造が未知の化合物のIRスペクトルから官能基を推定する能力が向上しました。

●描画モデルの内側を可視化

表面を切り取る機能により、計算された描画モデルの内側を現すことが可能です。

●データベースの充実

SMD(Spartan Molecular Database)、SRD(Spartan Reaction Database)を拡張、検索機能が強化されました。

●データマイニング機能の追加

分子の構造、性質、スペクトルから、統計的な分析及びプロットが可能です。

■読込可能書式

SMILES, CDX, CIF, SKC, SDF, TGF, XYZ, MacroModel, PDB, SYBYL, MOL, MOL2

■システム動作環境

WINDOWS

- Pentium 4 or higher; AMD Athlon
- Windows XP, Vista, or Windows 7
- 2GB RAM
- 60GB disk space

MACINTOSH

- Intel-based Macintosh only
- OS X 10.5 or 10.6
- 2GB RAM
- 60GB disk space

Linuxをお使いの方は別途お問い合わせ下さい。

* 詳しくは当社 (org@wako-chem.co.jp) にお問い合わせ下さい。

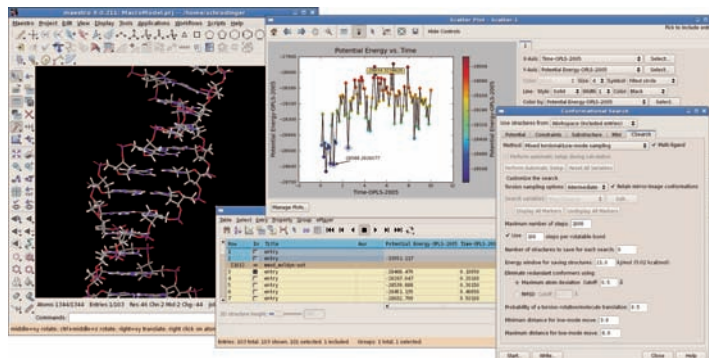
MacroModel

SCHRODINGER

The most trusted name in molecular modeling software

販売元 info.com
インフォコム株式会社

MacroModelは米国コロムビア大学の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 $\Delta E = E_{\text{Complex}} - (E_{\text{Receptor}} + E_{\text{Ligand}})$ 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 と組み合わせることで、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)
- 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。
- 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.
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 (Neuss)
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>