

薬学教育に有用な高機能分子エディター Useful Molecular Editor for Pharmaceutical Education

植沢 芳広

Yoshihiro Uesawa

明治薬科大学 臨床薬剤学教室

E-Mail: uesawa@my-pharm.ac.jp

1. はじめに

薬学は様々な領域から構成される学際的色彩の濃い学問分野である。その多くの領域において、医薬品等の低分子に対する理解を基礎とした教育が必要となる。そこで今回、低分子構造式の構築、閲覧と様々な評価が容易に実行可能な分子エディターを紹介すると共に、その機能の一部を概説する。

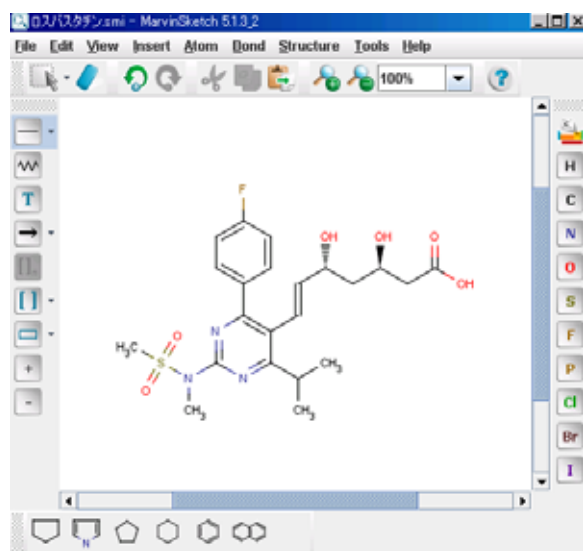


図1. Marvin Sketch の初期画面と
ロスバスタチンの構造

2. Marvin Sketch¹⁾

Marvin SketchはハンガリーのChemAxon社²⁾が提供する分子構造式描画用アプリケーションである。本来、製薬企業等創薬の現場をターゲットとしたソフトウェアであるが、極めて多彩な機能を有しているにもかかわらず「ChemAxonアカデミックパッケージ」³⁾として教育現場には無料のライセンスが供給される。こ

のアプリケーションはJAVA上で動作し、WindowsだけでなくMacOSやLINUXなど幅広い環境で使用可能である。また、ウェブブラウザ上で実行できる試行版Marvin Sketch (Online Tryouts)⁴⁾を使用することによって、本稿で紹介する各種機能を確認できる。

図1に Marvin Sketch の実行画面を示した。Marvin Sketch は一般的な分子構造式描画ソフトウェアと類似した構成の構造描画環境を持ち、実際の描画にも特別な習熟を要さない。また、ChemDrawやISIS Drawで描画された構造をCopy & Pasteすることもできる。さらに、SMILES、MOL、SD、PDB、MOL2等の多彩なファイル形式で分子構造を取り扱うことができるのも重要な特徴の一つである。ここではMarvin Sketchの機能を、図1に表示した新規スタチン系高脂血症治療薬ロスバスタチンを題材として紹介していく。

3. 酸解離定数の算出

酸解離定数(pKa)は、化合物の酸性の強度を示すための指標となる物性情報である。Marvin Sketchを用いることによって、ロスバスタチンの様に水素イオン解離性官能基を有する化学構造に対してpKaを容易に算定できる。

まずMarvin Sketch上に対象とする化学構造を描画し、ToolメニューからpKaを選択する(図2)。「pKa Options」画面が表示されるので、環境温度、pH範囲等の計算条件を設定し「OK」ボタンを押下することによって計算が実行される。温度298KにおけるpH0からpH14までのロスバスタチンのpKa計算結

果を図3に示した。この pH 範囲でロスバスタチンは1種類の分子型および4種類のイオン型として存在することを表す結果となった。縦軸は各イオンの存在率を、横軸は環境 pH を示す(図3)。例えば、血液中の生理的 pH である pH7.4 付近におけるロスバスタチンでは、カルボキシル基のみの解離したイオン型「2」がほぼ 100%を占める結果となる。

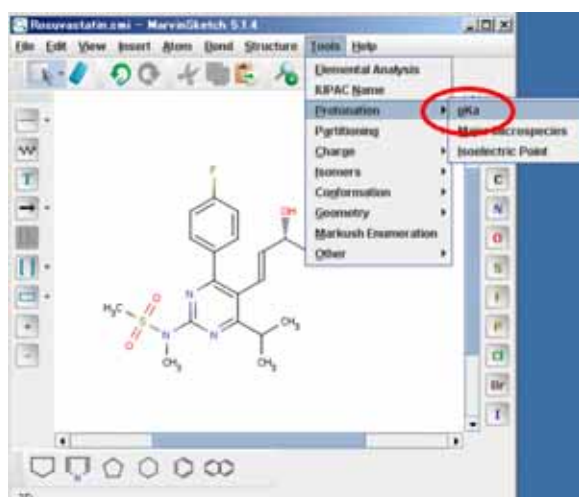


図2. Marvin Sketch の計算メニュー

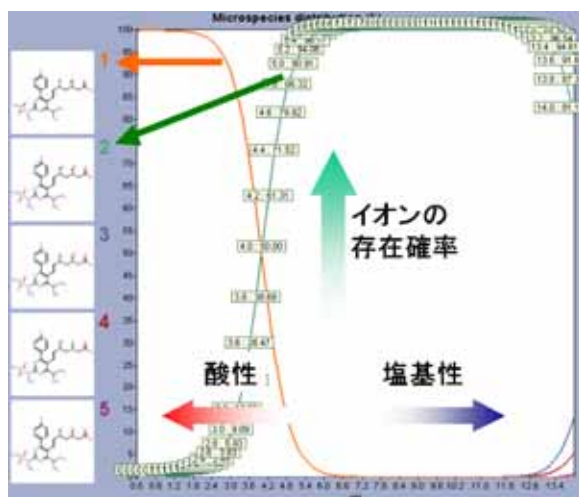


図3. pKa の計算結果

4. 脂溶性の算出

物質の脂溶性を示すために汎用される指標の一つとして、n-オクタノール・水分配係数の常用対数値であるLogP値がある。この物性パラメータを分子構造から予測するための試みが古くから行われてきた。第9回MBIにおいて紹介したChemDraw⁵⁾や第

10回MBIにおいて紹介したウェブサイト^{6,7)}に様々なLogP推算アルゴリズムが収載されているので参照されたい。一方、ロスバスタチンの様な解離性官能基を有する構造を持つ化合物の脂溶性は、環境のpHによって大きく変動する。LogD値は、LogP値にpH条件を加味した脂溶性パラメーターである。

それでは、Marvin SketchでLogD値を計算してみよう。やはりToolメニューから、Partitioning → LogDを選択する。表示される「LogD Options」画面で環境pH範囲等の計算条件を設定し実行すると、図4の様な計算結果が表示される。縦軸がLogD値を示し、値が大きな程脂溶性が高いことを示す。横軸は環境pHである。ロスバスタチンはpHによって脂溶性の大きな変化を示し、生理的pH付近では親水性であることを表す結果となった。先のpKaの検討結果から、構造中のカルボキシル基の解離がこの脂溶性の変化に起因していることが推察できる。

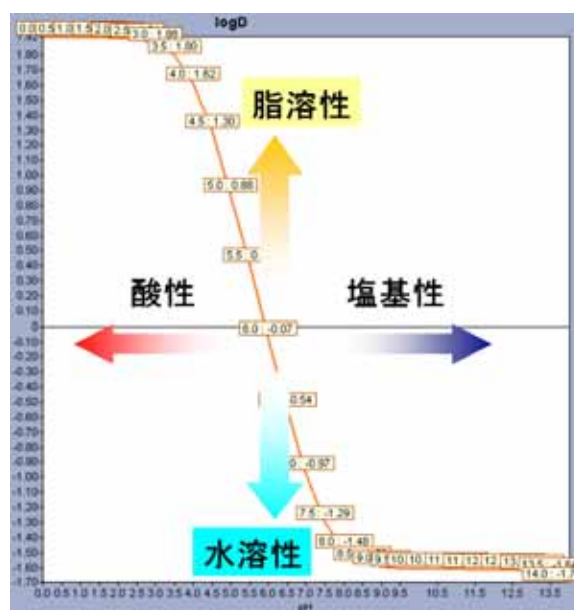


図4. LogD 値の計算結果

5. 互変異性体の評価

互変異性体は容易に相互変換が可能な異性体である。一見単純な構造の化合物であっても多数の互変異性体を持つ可能性が有る場合も多い。互変異性体数が多数に上る場合、その評価には計算科学的手法が極めて有力な手段となる。

Marvin Sketchの機能の一つに、互変異性体構造

の一覧表示がある。Tool メニューから Isomers → Tautomers を選択し、表示される「Tautomers Options」ダイアログによって互変異性体の計算条件を設定する。計算を実行すると図5に示したような互変異性体の一覧が作成される。ロスバスタチンには4種類の互変異性体が見出された。得られた構造は保存することができる。さらなる解析に供することも自在である。

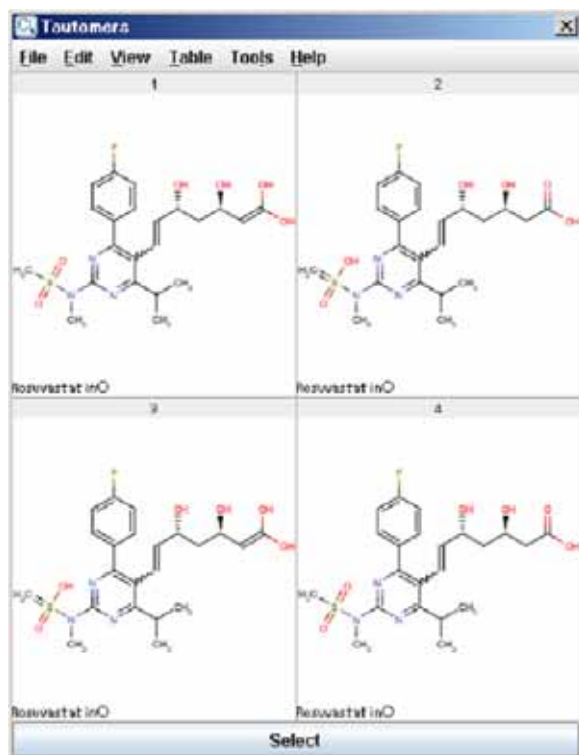


図5. 互変異性体の表示

6. 共鳴構造の評価

Marvin Sketch では共鳴構造の一覧表を作成することもできる。Tool メニューから Isomers → Resonance を選択し、計算を実行する。ロスバスタチンには 100 種類以上の主要共鳴構造が表示された(図6)。共鳴構造を漏れなく評価するためにはこのような計算科学的アプローチが必須であると言える。

7. 配座異性体の評価

筆者の考える Marvin Sketch の最も重要な機能の一つが立体配座異性体に関する計算である。一般に医薬品程度の複雑さを有する低分子化合物には多くの立体配座が存在する。特に、今回の例題であ

るロスバスタチンのように回転可能な単結合を多く含む構造を立体表記する場合、存在確率の高い構造の抽出がしばしば問題となる。多くの場合、莫大な数の配座異性体構造の安定性を、分子力場計算などで吟味しなければならないため、高計算コストに耐え得る計算環境が必要となる。しかし、Marvin は短時間に配座解析を達成することができる。計算精度は分子力場計算等と比較してかなり低いと考えられるが、様々な場面で有用な機能であろう。

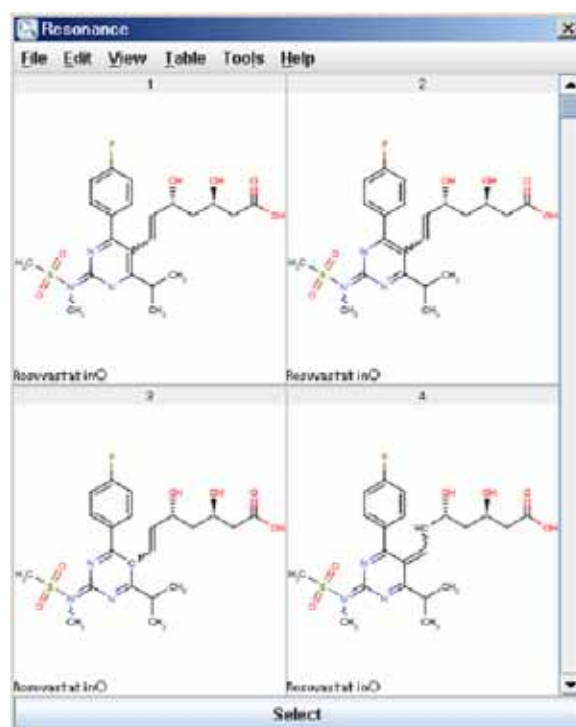


図6. 共鳴構造の表示

配座異性体を評価するためには、Tool メニューから Conformation → Conformersを選択する。計算を実行すると、立体構造の一覧が表示される(図7)。同時に各配座のエネルギーが算出されるため、その安定性を容易に評価できる。

8. 最安定配座の探索

各立体配座のエネルギーを算出できるということは、その分子の最安定配座(global minimum)を探索できることを意味する。Marvin Sketch では、この最安定配座探索機能を三次元構造の「Clean 機能」として簡便に実行できる様に設計されている。三次元構

造 Clean 機能は、Structure メニューから「Clean in 3D」を選択すれば実行される。「Clean in 3D」にはショートカットキーが割り当てられており、コントロールキーと「3」を同時に押下することによっても実行できる(図8)。ロスバスタチンの最安定配座の計算結果を図9に示す。なお、計算時間は極めて短く、筆者のごく一般的なノートパソコンでも一瞬で終了した。

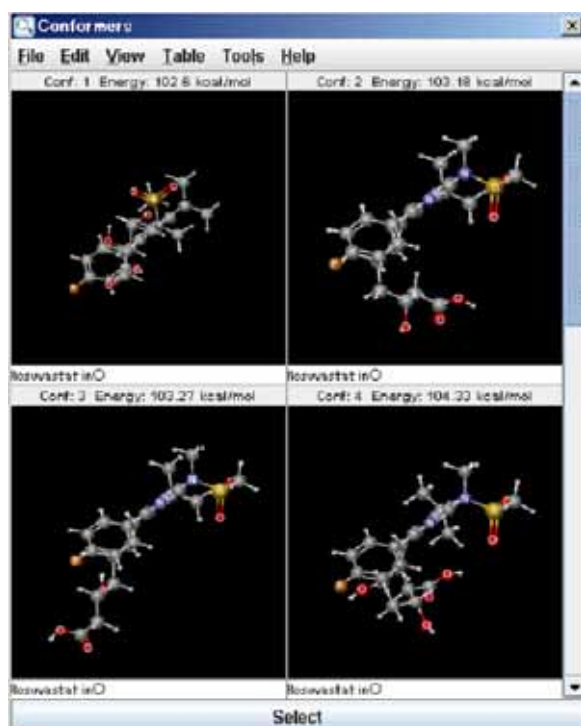


図7. 配座異性体の表示



図8. 最安定3次元構造の探索

9. おわりに

ChemAxon 社の Marvin Sketch の機能の一部を紹介した。しかし、これらはこのアプリケーション

の持つ多くの有用な機能の一端に過ぎない。ここで紹介しなかった荷電情報の表示、分極の評価、分子動力学計算、ヒュッケル分析、水素結合性官能基の解析等、多くの機能が薬学教育に寄与しえる。また、本稿では全く触れなかったが、ChemAxon 社製品の「アカデミックパッケージ」に含まれている Marvin Space、Marvin View 等もまた Marvin Sketch と同様に極めて高機能なソフトウェアである。計算化学と大学の教育環境の急速な IT 化とは非常に相性が良い。今後これらのソフトウェアを有効利用したダイナミックな薬学教育が発展していくことを祈念する。

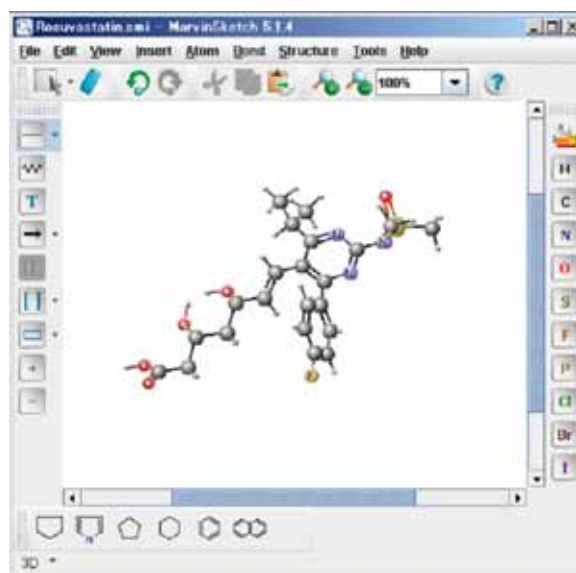


図9. 最安定3次元構造の表示

10. 謝辞

DIC 株式会社総合研究所の近藤仁博士には ChemAxon 社のホームページと Marvin Apples の配座解析機能をご教示いただきました。ここに感謝の意を表します。

11. 参照

- 1) Marvinのダウンロードページ
<http://www.chemaxon.com/marvin/download.html>
- 2) ChemAxon社のホームページ:
<http://www.chemaxon.com/>
- 3) ChemAxonアカデミックパッケージ:

<http://www.chemaxon.com/forum/ftopic193.html>

- 4) MarvinSketchのOnline Tryouts:

<http://www.chemaxon.com/marvin/sketch/index.jsp>

- 5) 第9回MBI:植沢芳広、生物系・臨床系教育研究におけるChemDrawの活用、明治薬科大学研究紀要、第36号、67-69(2007).

http://www.my-pharm.ac.jp/joho/mbi/no.9/kiyo09_uesawa.pdf

- 6) 第10回MBI:植沢芳広、医薬品の物性予測に役立つウェブサイト、明治薬科大学研究紀要、第37号、77-80(2008).

http://www.my-pharm.ac.jp/joho/mbi/10th/mbi_10th_uesawa.pdf

- 7) Virtual Computational Chemistry Laboratory (VCCLAB):

<http://www.vcclab.org/>