

生物系・臨床系教育研究における ChemDraw の活用 Use of ChemDraw for Education in a Life Science Course

植沢芳広

Yoshihiro Uesawa

臨床薬剤学教室

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

1. はじめに

薬学の教育研究においては、医薬品を初めとした有機化合物の化学構造の提示を必要とする機会が極めて多い。これは、創薬科学に関連した分野に限らず、いわゆる生物系、臨床系といった生命科学に分類される教育研究分野においても同様である。現在、明治薬科大学は CambridgeSoft 社とのライセンス契約によって、教員、学生ともに化学構造式描画・解析アプリケーション”ChemOffice ultra, ver10.0”を自由に行うことができる大変恵まれた環境にある。しかし、残念なことに生物系、臨床系に配属された多くの学部生、大学院生にとって、ChemDraw が十分に有効活用されているとは言えないようである。

化学構造から得られる情報の中で、生物系において特に有用であると考えられるものは、親水性、酸性度、塩基性度といった種々の物理化学的特性である。ChemDraw は単なる化学構造式の描画に留まらず、広くこれらの物性情報を取得するためにも有用である。また、ウェブ上のデータベース”Chem-ACX”とリンクしており、ネット環境さえあれば瞬時に医薬品等の構造の描画を完成し、同時に豊富な物性情報を取得できる。さらに、ウェブ上には”PubChem”、”ALOGPS”、”SPARK online calculator”といった無料で使用可能なデータベースやプログラムが多数存在している。本稿では ChemDraw とウェブ情報の利用法を中心として、生命科学分野における化学構造情報の活用事例を紹介したい。

2. データベース Chem-ACX

CambridgeSoft 社は、大手化学メーカー 300 社の資料を編集して構造式検索可能な供給情報を収めたデータベース、Chem-ACX (Available Chemicals eXchange) を構築している。ChemDraw を用いることによって、このデータベースから構造情報をダウンロードすることができる。ChemDraw の”Online”メニューから”Find Structure from Name at ChemACX.Com”を選択することによって、医薬品名等の慣用名からの構造検索が可能である。

3. ChemDraw による簡易物性計算

ChemDraw には、表示された化学構造をもとに物性を予測するアルゴリズムが組み込まれている。”View”メニューから”Show Analysis Window”を選択することにより、組成式、分子量等を、また、”Show Chemical Properties Window”を選択することにより、沸点、融点を始めとする種々の物理化学的性質の予測計算値を表示することができる。この”Chemical Properties Window”に表示される計算値の一つに予測 LogP 値がある。LogP 値とは脂溶性を反映する n-オクタノール/水分分配係数(P)の常用対数値であり、多くの医薬品の生理活性や生物濃縮の可能性などを知る上で重要な指標の一つとして用いられている。

4. SMILES 記法

ChemDraw によって予測できる物性の種類は限られている。一方、インターネットには様々な

物性予測プログラムが無料公開されている。しかし、これらのプログラムは薬物名データベースとリンクしていない場合が多い。そこで、ChemDraw によって描画された化学構造をウェブ上のプログラムに受け渡す方法の一つを紹介する。

ウェブ上のプログラムは SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Specification Syntax) と呼ばれる英数字から構成される構造情報を要求することが多い。SMILES の記述ルールはシンプルであり、多くの化学構造を矛盾無く表現できる。詳細な解説は他に譲るが、たとえば n-プロパノールは CCO、エタンは C=C、アセチレンは C#C、シクロヘキサンは C1CCCCC1 と記述できる。複雑な構造を手作業で SMILES に変換することは困難であるが、ChemDraw を使用することによって簡単に SMILES を記述可能である。すなわち、対象構造式を選択した状態で、“Edit”メニューから“Copy As” – “SMILES”を選択する。この操作によって、コンピューターのクリップボードに SMILES が保存される。例えば、ChemDraw によって高血圧治療薬セリプロロールを SMILES に変換すると、OC(CNC(C)(C)C)COC1=C(C(C)=O)C=C(NC(N(CC)CC)=O)C=C1 と記述される (図 1)。

5. ウェブ上の物性計算プログラム

ウェブ上に無料で公開されている物性計算プログラムの例として、“ALOGPS 2.1 Program”^{1,2)}及び“SPARC On Line Calculator”^{3,4)}が挙げられる。これらのプログラムは上記の SMILES を構造情報として入力することにより作動させることができる。“ALOGPS 2.1 Program”は 7 種類の異なったアルゴリズムによる logP 値、水溶性を示す logS 値、及び pKa 値を算出できる。一方、“SPARC On Line Calculator”では、溶媒、pH、温度等の環境条件を設定の上で、pKa 値、イオン型薬物の存在率、各種互変異性体の存在率等の様々な化学的特

徴を詳細に推算可能である。

6. 生理活性情報の取得

化学構造から生理活性情報を取得するには、ウェブ上のデータベースが大変有用である。ここでは一例としてアメリカ国立医学図書館(NCBI)が構築している無料公開データベース、“PubChem”⁵⁾を紹介する。“PubChem”は“PubMed”⁶⁾と類似した操作法によって構造検索が可能な化学構造データベースである。収録構造数は約 85 万種類であり、Chemical Abstracts Service (CAS)によって供給される 2500 万種類と比較すると小規模である。しかし、生物医学分野の利用者を対象として構築されているため、その優れた使用感とともに生物系の学習者に有用な種々の特徴を有している。筆者の感覚では、医薬品、生理活性物質などの収録数は満足のいくものであり、ノイズが少ない情報源であることもメリットの一つであると考えられる。また、このデータベースの最大の特徴は、“PubMed”等医学生物学分野の情報源に対するリンクが充実していることである。

ChemDraw で描画された構造情報を“PubChem”に入力することによって、さらに自在な検索環境を実現できる。例えば、慣用名の無い医薬品代謝物等は、ChemDraw により構造を SMILES に変換することによって“PubChem”からの検索が可能になる。“PubChem Compound”ページ内にある“Structure Search”ボタンから SMILES 入力用の検索窓を開くことができる。“PubChem”は医薬品のみならず多くの医薬品代謝物をも収載しているため、容易に生理活性情報に到達することができる。

7. おわりに

ChemDraw は単なる化学構造描画ソフトウェアではない。オンライン情報源からの構造情報の取得、化学構造からの物理化学的性質の推算等の

機能を備えた汎用性の高いアプリケーションである。さらに、化学構造情報を ChemDraw からウェブ上の構造解析プログラムや構造データベースに受け渡すことによって、物性情報、生理活性情報等を取得できる。

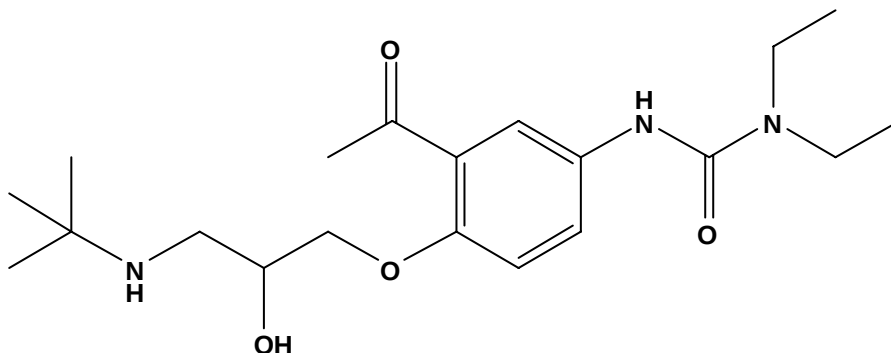
化学構造には生物系・臨床系の教育・研究に有用な種々の情報が隠されている。ChemDraw はこれらの情報を活用していくための極めて強力なツールになるものと考えられる。

参考文献

- 1) Tetko I.V., Computing chemistry on the web, *Drug Discovery Today*, **10**, 1497-1500(2005)
- 2) ALOGPS 2.1 Program :
<http://www.vcclab.org/lab/alogps/>

- 3) Hilal S.H., Karickhoff S.W. and Carreira L.A., A rigorous test for SPARC's chemical reactivity models: estimation of more than 4300 ionization pKas. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, **14**, 348-355(1995)
- 4) SPARC On Line Calculator :
<http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>
- 5) PubChem Compound :
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 6) PubMed :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

(a) 化学構造式



(b) SMILES

OC(CNC(C)(C)C)COC1=C(C(C)=O)C=C(NC(N(CC)CC)=O)C=C1

図 1. 抗高血圧薬セリプロロールの構造