

CONFLEX6 : 結晶多形解析技術の開発

CONFLEX6 : Development of a Tool for Polymorphism Analysis

大田 一男^a, 後藤 仁志^b

Kazuo Ohta and Hitoshi Goto

1. はじめに, CONFLEX とは

CONFLEX とは, フレキシブルな有機化合物の配座異性体を創出することができるコンピューター・システムです¹⁻³。通常の構造最適化プログラムでは, ユーザが入力した初期構造に依存した局所的な最適化構造しか求めることができないため, 柔軟な分子の最安定構造を特定する事は困難を極め, 物性や挙動に関して限られた情報しか得ることができません。CONFLEX は, フレキシブルな分子の実践的に意味のある安定な配座異性体を優先的に創出することによって, 効率的な配座空間探索を実現しています。最初のバージョンが発表された 1988 年以来¹, 継続的に改良が行われてきた CONFLEX は, 医薬や農薬など柔軟な化合物の反応性や選択性の解明などに用いられて来ました。最近では, 並列版 CONFLEX のリリースにより, タンパク質など大きな生体分子も研究の視野に入っています^{3,4}。

2. CONFLEX の特徴と機能

2.1 配座創出 (局所変形操作)

CONFLEX では, ランダムに配座を発生させるのではなく, 実際の分子の熱振動によって配座異性体間で起こる相互変換運動を Corner Flap, Edge Flip, Stepwise Rotation の操作で模しています (図 1)。初期構造は, その時点までに創出された配座異性体の中から, 未だ初期構造として選択されておらず, かつエネルギーの最も低い物が選択されます。この構造に上記 3 操作を行い, 複数の新たな配座を発生させます。それぞれを構造最適化した後, 同様の操作を繰り返します。図 1 の下の図がそのイメージです。

2.2 分子力学法

CONFLEX の最適化は分子力学法により行います。立体エネルギーは MMFF94s などを用い, Steepest Decent, Conjugate Gradient, Full-Matrix Newton-Raphson 法で最適化することが出来ます。最新の CONFLEX6 からは, GB/SA 法による溶媒効果を考慮した構造最適化も可能です。

2.3 解析機能

CONFLEX では, 膨大な数の配座を探索する事が可能ですが, それらの解析の手助けをする配座クラスタリングも行

^aコンフレックス株式会社 代表取締役

^b豊橋技術科学大学 准教授, コンフレックス株式会社 取締役
連絡先 〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-15-19
電子メール info@conflex.co.jp

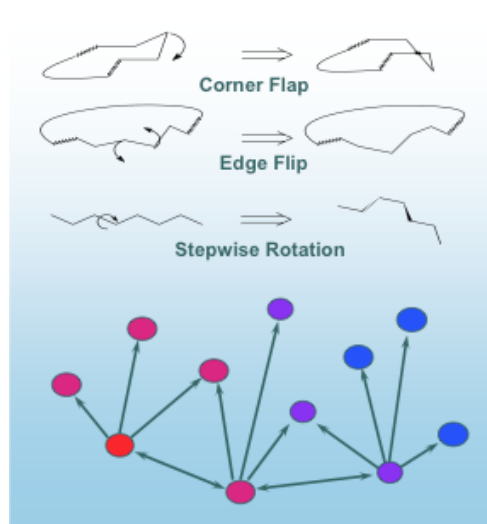


Figure 1. Diagram showing the perturbation of ring and side chain (upper). Lower diagram shows CONFLEX searching in the conformation space.

えます。また, 構造最適化に加え, 基準振動計算を行う事により, 振動動力学解析を行う事も可能です。構造のスペクトル計算も, IR, Raman に加え UV/Vis/CD などにも適用範囲が広がり, 機能材料設計にも利用できます。将来のバージョンでは, NMR 解析機能も導入する予定です。最新版 CONFLEX6 に導入された新しい結晶構造解析⁵について紹介致します。

3. 結晶構造解析

3.1 結晶多形

結晶多形は, 同一の化学式で表される物質が複数の異なる結晶構造で結晶化する現象のことです。そうした場合, 融点, 溶解性, 形態, 色などの様々な物理的, 光学的性質が異なります。特に, フレキシブルな有機分子は分子の配座の自由度が大きいため, 多形が頻繁に出現する事が知られています⁶⁻¹¹。この時, 結晶多形が示す物性はそれぞれ異なるため, 有機材料設計や医薬品開発において, 多形現象の解析と制御は非常に重要な研究課題になっています。

3.1 結晶計算機能

前述したように CONFLEX には, フレキシブルな分子の配座空間を探索し, 最安定構造および化学的に重要な配座異性体の創出という機能があります。それに加えて, 結晶構造解析の為に, ナノサイズの球状結晶を内部で生成させ

(図 2), 分子構造・結晶の格子定数・分子配向を最適化する事により, 安定結晶構造を創出することが出来ます。現在, Cambridge Structural Database (CSD) に収められている結晶構造データに含まれる, 分子間相互作用(特に水素結合)の情報を統計的に解析して評価することによって, より精密に分子間相互作用を求めることのできる結晶力場を, 汎用力場 MMFF94s をベースに開発しています。

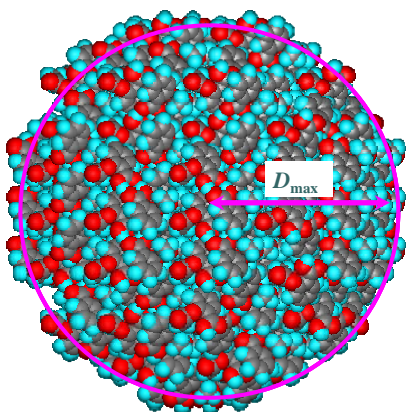


Figure 2. Nano-spherical crystal model.

3.2 結晶構造最適化

CONFLEX の計算対象となる結晶構造は図 2 のような球形ナノクラスターですが, 最適化は, 結晶エネルギーが最小となるように, 結晶中心に置かれたオリジナル分子の構造のみ行います。生成されたクラスターの他の分子(レプリカ分子)は, 最適化の各ステップにおいてオリジナルの分子と一致するように同期的に処理されます。格子定数や分子配向は結晶エネルギー微分を求め, 最適化を行います。これら 2 種類の最適化を, 結晶エネルギーとそのエネルギー勾配が収束するまで繰り返していきます。

3.3 結晶多形の評価

結晶多形にはコンホメーション多形とパッキング多形がありますが, CONFLEX が得意なのは前者の評価です。まず対象分子の気相中における配座探索を行い, 創出した配座異性体から結晶構造を構築し, 結晶構造を最適化して行きます。そして, 最適化構造の結晶エネルギー, 分子内エネルギー, 格子エネルギーを比較することによって, 結晶のコンホメーション多形を評価することが出来ます。現在, 結晶多形問題の代表例であるアスピリン^{6, 10, 11}(図 3)やインドメタシン⁷などをモデルとして研究開発を進めてお

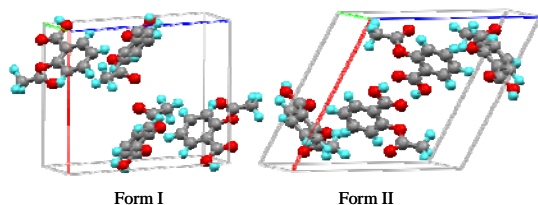


Figure 3. Crystal structures of aspirin (Form I and II)^{10,11}

ります。

一方, パッキング多形については現状, ユーザ自身が可能性の高いパッキングを考えて指定する必要がありますが, 今後, 空間群を自動的にスクリーニングするような機能も追加する予定です。

4. BARISTA との連携

PC 版 CONFLEX では, 専用の GUI である BARISTA と連携して, 簡単な操作で配座探索などを実行できます。最新機能である結晶計算の GUI ツールも開発中で, 既にその機能の一部が利用できるようになっています(図 4)。また, CONFLEX と同様に BARISTA は様々な入出力ファイル形式, 例えば MDL-MOL (一般有機化合物), PDB (生体高分子), CMF/CIF (結晶構造) などに対応しています。ですから, 他の分子設計支援システムで作成した分子構造ファイルを利用したり, CONFLEX/BARISTA の出力を他のシステムで再利用したりすることも出来ます。

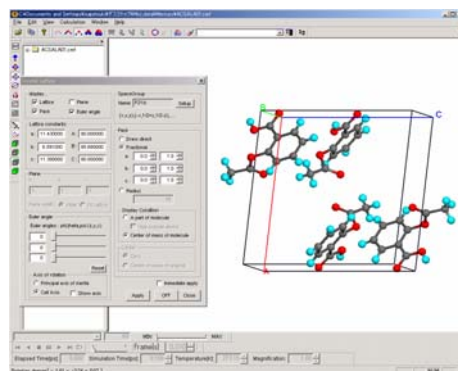


Figure 4. Crystal construction tools of BARISTA.

5. おわりに

結晶計算を含めた CONFLEX/BARISTA が取り扱う問題は難しい課題が山積しており, 今後もアカデミックな研究と平行して開発を進めてまいります。分子科学研究者からのご意見・ご要望は開発の糧であり, これからもご協力をお願い致します。最後になりますが, 新たに発足した「分子科学会」の今後のご発展をお祈りしております。

引用文献

- (1) Goto, H.; Osawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8950-8951.
- (2) Goto, H.; Osawa, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 187-198.
- (3) Goto, H.; Takahashi, T.; Takata, Y.; Ohta, K.; Nagashima, U. *Nanotech 2003 Vol.1*, **2003**, 32-35.
- (4) Goto, H.; Obata, S.; Kamakura, T.; Nakayama, N.; Sato, M.; Nakajima, Y.; Nagashima, U.; Watanabe, T.; Inadomi, Y.; Ito, M.; Nishikawa, T.; Nakano, T.; Nilsson, L.; Tanaka, S.; Fukuzawa, K.; Inagaki, Y.; Hamada, M.; H. Chuman *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry for Biopolymers*, Straikov, E. B.; Lewis, J. P.; Tanaka, S. Eds., Elsevier B. V., 2006, pp 227-248.
- (5) 大澤映二, 後藤仁志, 結晶多形の最新技術と応用展開, シーエムシー出版: 東京 2005.

- (6) Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 615-617.
- (7) 横山照由, 梅田常雄, 黒田耕司, 永福尚子, 山本 智子, 浅田昌三, *薬学雑誌* **1979**, *99*, 837-842.
- (8) Yu, L. Stephenson, G. A.; Mitchell, C. A.; Bunnell, C. A.; Snorek, S. V.; Bowyer, J. J.; Borchardt, T. B.; Stowell, J. G.; Byrn, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 585-591.
- (9) Bauer, J.; Spanton, S.; Henry, R.; Quick, J. Dziki, W.; Porter, W.; Morris, J. *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 859-866.
- (10) Kim, Y.; Machida, K.; Taga, T.; Osaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2641-2647.
- (11) Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Oliveira, M.; Peterson, M. L.; Zaworotko, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16802-16803.

(受理日 2007年4月10日)