分子グラフィックス

神 沼 二 真*

Molecular Graphics.

Tsuguchika KAMINUMA*

Molecular Graphics is a tool of researchers in chem-biological science and technology. It consists of two parts. One is graphic data generation either by X-ray crystallography or by model building. Another part is display options such as skelton, ball-stick, and space-fill models. Various techniques have been developed for 3-dimensional viewing. We can expect increasing role of molecular graphics in such research areas as structure elucidation, molecular modeling, intercalation simulation, synthesis designs. Such technique is already widely accepted among pharmaceutical research institutions.

1. はじめに

分子グラフィックス (Molecular Graphics) とは、コンピュータによって分子を視覚的に表現する技術である。分子を三次元的な描像として捉えたいというのは、化学、生物学あるいは医化学の研究者に共通する願望であろう。もちろん、現実の分子は微小だけでなく、量子力学の論理に支配されている存在であるから、単純なスケールの拡大によって視覚的イメージを得ることは不可能である。したがってその表現は、近似的なものであり、かつ擬似的なものである。

それにも拘らず、研究者は絶えず、このような視覚的なイメージを求めて工夫を重ねてきた。最も単純な表現は分子式であり、つぎが構造式である。よく知られている WLN や SEMA name など同一のカテゴリーに属する。これらの表現は便利であるが、せいぜい二次元的のものであり、三次元的な広がりをもつ分子を表現するには不十分である。この欠点を補うために使われるのが、分子の立体模型である。立体模型は、原子数の少ない分子の表現には向いているが、原子数の多い複雑な分子になると、製作に手間がかかり、支柱などの助けなしには構造が保てないなどの短所がある。しかも、配座解析に対応するようなボンドのまわりの回転などの動的表示は

極めて難かしい。

コンピュータ・グラフィックスによる分子の三次元表示は、これまでの分子表現法を超える技術として 1960 年代に R. Feldman や R. Langridge らによって研究が始められた。しかし当初は、コンピュータの技術が未成熟であった上に、機器が高価であったから、実用にならぬお遊びと見なされていた。

けれども 1970 年代からの集積回路技術の進歩によるハードウェアの性能価格比の急上昇によって、コンピュータ・グラフィックスはすっかり実用的な技術に成長した。これに伴い、分子グラフィックスの研究も盛んになり、医薬品、化学等の企業でも、争ってシステム導入を検討するほどになった¹⁾。

以下では、現在注目されている分子グラフィックスの現状を要約し、今後の発展方向について多少論じたい。

2. コンピュータによる分子表示

2.1. 原理 既に述べたように分子グラフィックスは、もともと近似的であり、擬似的である。したがってそこでは、「正しい表示」というような絶対的な基準はない。

たとえば、ひとつの分子の表示にしても、骨格だけを表示する骨格 (skelton) モデル、原子を球、ボンドを棒で表現する球棒 (ball-stick) モデル、van der Waals 半径を用いて原子を表現する空間充填 (Space-fill) モデルなどが比較的よく用いられている²⁾。いずれにしても、分子をどのような三次元的実体で近似するかは、科学の問題だけではなく、芸術的な表現技巧の問題でもあ

* (財) 東京都臨床医学総合研究所 ()

* The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science ()

る。

このように、コンピュータ・ディスプレイ装置の画面上に表示すべき実体（モデル）が選択されたら、つぎは表示に必要なデータをコンピュータの内部に生成することになる。これには、

- (1) 分子を構成している各原子の空間座標
- (2) 原子半径、種類、ボンド間の角度などの付随データ

が含まれる。

実は分子をディスプレイ上に表示するには、もうひとつ別な情報が必要である。というのは、いわゆる三次元ディスプレイと呼ばれる装置も含めて、現在のコンピュータ・ディスプレイのスクリーンそのものは二次元的である。したがって、このスクリーン（CRT）上に三次元的分子を表示するためには、三次元データの二次元データへのある種の変換が必要である。カラー表示の場合は、原子に対応した色をつけることはもちろんである。よく使われるのは投影法である。そのためには、

- (3) 投影中心の位置、投影平面、物体の輝度変化などに関する情報が必要である。

以上(1)―(3)のデータより、二次元のスクリーンに対応した表示データが計算によって生成され、ディスプレイ装置に伝送される。

2.2 オプション 映画やテレビと同じく、コンピュータ・ディスプレイ上の分子映像も本質的には二次元的な映像である。しかし、この二次元映像から三次元映像を構成する手法もいくつか開発されている。たとえば、

- (1) 見る角度をズラせた映像を2枚作成する。いわゆるステレオ表示

- (2) 上記のステレオ表示の右側の図を右眼で、左側の図を左眼で見るように、眼の前で回転する窓フィルターと、ディスプレイ表示とを連動させる

- (3) 実時間で表示している分子を回転させるなどの技法はよく使われる。(1)以外は、特殊なハードウェアに依存した方法である。

このうちで(3)のような動的な表示が可能な装置であれば、あるボンドを軸とした回転、分子の折りたたみ、振動、分子同志の近接作用の様子など、動的な表示も可能になる。ダイナミカルな表示が可能かどうかは、表示のためのデータを計算するコンピュータの演算能力と、そのデータをディスプレイ装置に高速で転送する能力に依存している。これが不可能な場合には、複数の表示画面をコマ撮りして映画にすることもあ⁴⁾。

さらに、普通の分子骨格の上に、電子密度分布に対応する映像を重ねて表示する方法もある。

2.3. 対話的操作 最近注目されている分子グラフィックスが、伝統的な分子模型や、ラインプリンターに出力させるこれまでのコンピュータ作図法と決定的に異なるのは、対話処理が可能なことである。

すなわち、ユーザーはキーボード、あるいは特殊な入力装置により、表示部分、表示方向、表示方式を変えるだけでなく、あるボンドのまわりに回転させたり、2つの原子間の距離を画面から問い合せたりすることができる。

もちろんどのような処理を行うかは、研究目的によって異なり、どれだけの対話操作が可能かは、ハードウェアによって制限される。

3. 分子グラフィックスの意義

一般にコンピュータ・グラフィックスは映像の構成と表現それ自身を目的としている。もし分子グラフィックスがこのようなものであれば、それは分子を素材としたコンピュータ芸術か、せいぜい教育用模型に過ぎない。

分子グラフィックスが有意義なものになるかどうかはそれがどのような研究の枠内で使われるかによるであろう。図1は、分子グラフィックスの重要性を表わすためのものである。これからわかるように、それはX線解析、分子モデリング、分子の相互作用、反応、合成、代謝の研究者にとって強力な研究上の道具となるのである。

これについては、次節に述べるが、その前に、コンピュータを利用するという立場から、分子グラフィックスの意義について明らかにしておきたい。

一般にコンピュータの利用目的は大別して2つある。

Fig. 1 The role of molecular graphics in chemical and biological research.

ひとつは、データの収集、保存、検索など、人間にとっては煩わしい作業を肩代わりさせることである。もうひとつは人間が思考する過程を助けることである⁹⁾。人間の思考は、帰納、演繹、発想、計画に分類される。

これまで帰納的推論を助けるためには、数値、波形、画像など各種のデータを解析するパターン認識や統計パッケージが開発されている。また、演繹的推論を助けるものとしては、化学反応データを入れて、合成経路を探索するような、いわゆる知識ベースシステムが開発されている。Corey らの LHASA¹⁰⁾はこの例である。また計画を支援するものとしては、各種の数理計画法のプログラムが作られている。

しかし、発想を支援するシステムの研究は、一般に始まったばかりである。コンピュータは人間の行っている発想を代行することを最も苦手とする。おそらく、将来においても発想を自動的に行うようなコンピュータシステムは開発されないであろう。

しかし、コンピュータによって人間の発想を刺激し、豊かにすることは可能であろう。研究者のための分子グラフィックスは、まさにそのようなシステムの例である。したがってそれは、単に化学、生物学、医化学の分野において重要であるにとどまらず、コンピュータ科学の立場からも極めて先端的な研究課題なのである。

4. 分子グラフィックスの実例

これまでの説明で明らかのように、分子グラフィックスは、それだけでは研究的な意義の希薄な技術である。そこで、以下ではこれまで開発された実際のプログラムをいくつか紹介しながら、分子グラフィックスの応用を説明する。

4.1. 構造解析 生体高分子の構造は結晶化した物質のX線解析データから決定される。歴史的に有名なDNAの二重らせん構造や、myoglobinの構造はこのようにして決定された。

とくにX線解析データにもとづき、分子の三次元表示を行うことを目的として開発されたプログラムとしてはC. JohnsonのORTPE-II、A. JonesのFRODOがある。これらは、最初の開発者の手から離れて、多くの研究者に使われてゆく過程で、多くの改良を加えられている。たとえばORTEPは日本女子大高橋征三博士と著者らの研究グループによる改良によってディスプレイによる対話型の処理が可能となった。またFRODOはEMBL(ヨーロッパ分子生物学研究所)のH. Bosshardらにより、一般的な分子グラフィックスへと改良されている。

結晶化されていない生体物質については、ラセン対称

などある種の対称性を仮定することにより、二次元の電子顕微鏡写真から三次元構造を推定する方法がある。この手法にもとづくグラフィックスもEMBLやわれわれの研究室で開発されている⁹⁾。EMBLにおいては、複数の電子顕微鏡写真を用いて精度を上げる方法が研究されている。

4.2. 分子モデリングと形態解析 たとえばX線解析で得られた分子の原子座標は、分子を特徴づけるパラメータのひとつに過ぎない。なぜならば、分子は一般に真空中に存在するわけではなく、また複雑な運動をしているからである。したがって分子の本当の形を知るためには、溶媒効果を考慮した配座解析を行う必要がある。

このような目的でR. PotenzzoneとA. Hopfingerらによって開発されたプログラムがCAMSEQ-II、およびその改良版CHEMLABである。またこの分野における、わが国の商用ソフトの第1号であるフジミックの栗原らによって開発されたMOSAICも同様な機能を有している。

このようなプログラムにおいては、X線解析データが得られていない場合も、計算によってある程度構造を推定することが行われる。このためには、分子力学的計算を行うプログラムが使われる。よく知られているのは、N. AllingerのMM I、MM IIである。これらの古典的な計算方法以外に、最近ではコンピュータの演算速度の向上と共に、*ab-initio*を含む、各種の分子軌道法の研究も盛んになっている。いずれにしても、これらの計算結果の視覚的な確認手段として、分子グラフィックスは有用である。

R. LangridgeらのMIDAS、G. MarshallのTrigraph、筆者らの研究室で開発中のMOSAなどはいずれもX線解析あるいは理論的計算によって、原子の三次元座標のデータが得られていることを前提に、その分子の幾何学的な形態解析を行うことを目的としている(口絵Fig. 3参照)。

4.3. 相互作用解析 分子グラフィックスはひとつの分子の表示だけでなく、複数の分子の表示にも用いられる。

たとえば、DNAとbleomycin、adriamycinなどの制がん剤分子とのintercalationは、分子の相互作用解析への応用例である⁹⁾。ここでは、計算手法と共に、分子グラフィックスによる、薬剤分子がDNAにどのように割り込むかの視覚的確認が重要な研究手段となる。

同様な状況は、酵素作用の解析にも存在する。ここでは酵素と活性部位周辺と基質との相互作用の分子グラフィックスが必要になる。LangridgeやMarshallのシス

テムは、このようなカギとカギ穴の関係を視覚的に捉えるものとして、とくに優れている。

また Marshall は、人工的な膜に存在している複雑な alamethicin 分子のチャンネル作用を、得意の分子グラフィックスを用いて解析している。

もちろん、ドラッグ・デザイン一般への分子グラフィックスの応用を目的としたシステムも医薬品会社で開発されている¹⁰⁾。

この他に、まだ余り行われていないが化学反応過程の研究に分子グラフィックスを応用することも考えられる。たとえば、反応に関係するフロンティア電子密度分布の表示などは、そのような試みへの第一歩であろう。

5. 合成と代謝

コンピュータを用いた有機合成経路探索プログラムとして有名な Corey のプログラム LHASA の中に、PERCEPTION という重要な部分システムがある。これは現在 Du Pont にあって、分子グラフィックスを中心とした総合的な研究開発支援システム、TRIBBLE を開発している D. Pensak によって、ハーバード大学院在籍時に開発されたものである。

PERCEPTION は、分子の構造式から反応に関係する原子団を認識する対話型処理プログラムであるが、この場合の分子は二次元に表現されているという意味で、今日の分子グラフィックスとは多少異なる。しかし、このシステムは後述する彼のその後のシステム TRIBBLE の中でも重要な分子表現のツールとなっている。

同じく、Corey の下で LHASA の開発を担当した T. Wipke は、その後カリフォルニア大学に移ると共に Molecular Design 社の副社長として、SECCS, MACCS, REACCS, XENO など合成経路探索、分子データ・ベース、反応データ・ベース、生体にとって異物である化合物の代謝予測のプログラムの開発に取り組んでいる。これら一連のプログラムも、分子構造のディスプレイ画面への表示と、それに基づく対話機能を重視している。しかし、これらのコンピュータ・グラフィックスも、これまで述べたような三次元分子グラフィックスとは趣を異にする。

けれども、将来的に考えれば、このような二次元的な分子グラフィックスも、三次元的なものに止揚される可能性がある。問題は、両者を結びつけるインターフェース・プログラムを開発することであろう。

なお、Pensak らの開発中の Du Pont の TRIBBLE システムは、分子グラフィックスを中心とした最も総合的な化学研究支援コンピュータ・システムである¹¹⁾。

6. 将来の展望と技術課題

分子グラフィックスは急速に応用の裾野を拡大しつつあり独立の機関誌¹²⁾も刊行されている。繰り返すがこのことに何よりも貢献しているのは、コンピュータのハードウェアの性能価格比の向上である。現在、コンピュータの性能は2年毎に倍になり、しかもその価格は半分に減少しているといわれている。この結果、これまではアイデアだけにとどまっていた各種の処理技法も、急速に現実性を帯びてきている。

今後の技術の流れは、大衆化と高級化に2大別されてよう。

大衆化とは、現在 DEC 社の VAX クラスのスーパー・ミニコンと Evans & Sutherland の PS-300、あるいは AED 512 (767) 程度のカラー・グラフィックスで開発されている分子グラフィックスのソフトウェアがパソコン・システムに移され、1研究所に1システムが、1研究室に1システム、あるいは1研究者に1システムというように広く普及してゆくことである。さらに、狭義の分子グラフィックスであれば、中学校、高等学校の化学生物学の教育にまで使われるようになるであろう。

高級化とは、現在 Evans & Sutherland 社などの三次元ディスプレイを越えた、高分解能と多様かつ高速な操作性を備えた三次元ディスプレイが、現在のスーパー・コンピュータ以上の演算能力を有するコンピュータに結合されることである。これは分子グラフィックスを中心とした、化学生物学研究のワークステーションの将来像でもある。

後者のようなシステムは、ドラッグ・デザインに限らず、合成ワクチン・デザインを含む蛋白質工学、新素材などの開発をはじめ、化学、生物学、医化学、バイオテクノロジーのあらゆる研究・開発の必須の道具となろう。

7. おわりに

分子グラフィックスの現状と将来について簡単に解説した。分子グラフィックスは、創造を支援するという意味でコンピュータ応用に新しい可能性を開く技術であると同時に、化学、生物学、医化学などの基礎研究、および化学工業、生物工学などの開発研究においても、将来最も基本的な方法論と道具を提供するものである。

分子グラフィックスの研究開発には、理論化学、コンピュータ科学、それを応用する各分野の専門家の参加が必要である。このことは、学会を横断し、かつ大学、企業、国公立の研究機関など所属機関を越えた協力体制が必要なことを意味する。

分子グラフィックス技術の本質は、コンピュータ・システム(ハードウェアとプログラム)と共に、それを正しく使いこなす方法論である。この両者のバランスの取れた発達と普及を願いたい。

(昭和59年4月2日受理)

文 献

- 1) A. Marchington, S. Robins, W. Richards, *TIPS*, Nov., 425 (1982)
- 2) 鈴木 勇, オペレーションズリサーチ, 27, 389 (1982)
- 3) 神沼二真, 鈴木 勇, 細胞工学, 2, 710 (1983)
- 4) N. Max, *Comp. Graphics*, 15, 317 (1981)
- 5) 神沼二真, オペレーションズリサーチ, 27, 375 (1982)
- 6) E. J. Corey, I. Wipke, *Science*, 166, 178 (1969)
- 7) R. Langridge, T. E. Ferrin, I. D. Kuntz, M. L. Connolly, *ibid.*, 211, 661 (1981)
- 8) G. Marshall, C. Barry, H. Bosshard, R. Dammkoehler, D. Dunn, *ACS Symposium*, 112, (E. Olson and R. Christofferson eds.), 205 (1979)
- 9) S. Neidle, R. Kuroda, 細胞工学, 2, 1483 (1983)
- 10) P. Gund, *TIPS*, Feb., 56 (1982)
- 11) D. Pensak, *TRIBBLE Users Manual* (in print), Du Pont
- 12) Molecular Graphics Society, *Molecular Graphics*, Butterworth., (1983年より)

本 誌 広 告 料 金

表 紙 2	1 頁	60,000 円	後 付 1 頁	42,000 円
表 紙 3	1 頁	50,000 円	" 1/2 頁	22,000 円
表 紙 4	1 頁 (2 色)	80,000 円	綴 込 (1 枚)	80,000 円現物持込
英文目次下	1/2 頁	25,000 円		

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共 栄 通 信 社

本 社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)