

1. はじめに

ナノテクやバイオ関連分野の研究が国家戦略として推進されるなか、分子シミュレーションに対する様々な要請は単に大学における学術研究だけでなく、企業研究の開発現場からも高まっている。特に、分子力場ポテンシャルの精密化に対する要請はクリティカルな状態にある言ってもよいだろう。そこで本討論会では、分子シミュレーションに用いられる分子力学 (MM) 法の問題点について考察し、次世代の分子力場 (Molecular Force Field: MFF) について議論したい。

2. 分子力学法による解析

MM法は分子設計支援システムの基盤ソフトウェアとして組み込まれ、研究者の知識と判断を補助することが期待されている。このため、現実問題へ如何に対応できるかが重要になる。そこで、MM法がどのような解析に利用されているのかを簡単に整理してみる。

2.1. 立体構造解析

X線、電子線、中性子線、そして最近ではNMRによる立体構造解析では、与えられた初期構造を実験データに適合するようにリファインすることが多い。初期構造はユーザが直接入力したり、測定装置と直結された計算機の解析ソフトウェアが自動発生したりするが、多くの場合、何らかのMFFを用いる。また、未知化合物や希少化合物のように測定できない分子の立体構造予測に適用されることも多い。

2.2. 反応機構解析

結合の切断と形成を伴う化学反応メカニズムの解析はMO法を適用することになる。しかし、例えば立体選択性の高い反応は立体配座によって制御されていることが多く、その場合、遷移状態の前後の配座を速やかに特定するためにMM法による配座探索法を適用する。

2.3. プレ・オブティマイザー

化学反応解析に限らず、電荷移動や電子スペクトルなど電子状態が重要な役割を果たす現象はMO法を適用する。しかし、有意なMO計算は計算機コストが高いため、あらかじめMM法で構造

最適化を行ってからMO法を適用することが多い。

2.4. ドッキング・シミュレーション

最近の創薬研究では、リガンドタンパク質など分子複合体の計算が行われているが、この場合、分子間相互作用を高い精度で求める必要がある。しかし、電子相関を考慮したMO法の適用が現実的に困難である以上、MFFで評価することの方が実質的である。

2.5. 動力学解析

分子動力学シミュレーション (MD法) ではMFFによる動力学解析を行うが、最近ではMO法を応用する研究が進められている。しかし、タンパク質のフォールディング問題などのように、大きな系を扱うには古典MD法かMM法による振動解析が実質的に利用可能な手法である。

3. 分子力学法の問題点

MM法の問題点として最初に指摘されることは、パラメータ不足によって計算できない化学構造があることや、デフォルトとして与えられた未調整パラメータに起因して計算精度が低下することである。しかし、MM法が古典力学関数を基本とする以上この問題は避けられない。したがって、無いパラメータや未調整のパラメータは丁寧に作る、ということではしか対応できない。

一方、解決可能ではあるが、今のところ十分に対処されていない問題もある。ここでは、分子間相互作用に関する問題と、QM/MM法やONIOM法など階層的ハイブリッド法におけるMM法の問題を考えてみる。

3.1. 分子間相互作用

MM法において分子間相互作用の評価には、分子内力場の非結合相互作用項であるvdW相互作用項と静電相互作用項が流用される。第一の問題は、vdW相互作用関数の定式化は希ガスの実験データから導かれるが、その他の原子タイプ対のパラメータは他の分子内相互作用を含めて調整されていることにある。特に、ねじれ相互作用項とのカップリングが強く、このことが分子内vdW相互作用を分子間へ拡張する際に問題になる。

一方、静電相互作用において固定された原子電荷の取り扱いも問題点としてあげられる。一般に

MM法で採用される固定電荷は分子構造か、あるいは特定の三次元構造に依存した値が与えられ、三次元構造が変わっても変化することはない。このため、MM法では原子間が近接することによって誘起される化学効果を評価することは難しい。その一例が次に示す水素結合様相互作用である。

3.2. 水素結合様相互作用

電気陰性度の差が大きな原子ペアは接近したときにのみ大きく分極し、強い引力相互作用が生じる。これまでMM法に導入されてきたこのような誘起される電氣的な効果は、水素結合相互作用だけである。しかし、最近では、CH... π 相互作用の存在が結晶構造データベースの解析から指摘されている。しかし、OH...OやNH...Oなどの数種類の水素結合を除けば、気相中や溶液中の実験データから様々な水素結合様相互作用を定量的に評価することは難しく、そのことがこれまでMM法に導入できなかった理由の一つである。

3.3. ハイブリッド法におけるMM法

上述した二つの問題はMMF関数の基本設計に関わる問題である。一方、最近では大きな分子や多原子種を含む系に対して、コア部分にMO法、外側にMM法を適用するという階層化の試みが進んでおり、QM/MM法やONIOM法として知られている。このように計算法を階層化する際に生じる問題の一つは、境界領域の不連続性にある。特に同一分子内で階層化を行う場合、異なる計算法を化学結合で結ぶことになるため、ポテンシャルの不連続が起こり、そのことが構造やエネルギー評価に不都合を生じる可能性が考えられる。この問題は二つの計算法によるフォースを一致させることで解決できると考えられるが、MO法としてab initio法を適用する場合、調整可能な部分はMM法だけである。しかし、現実問題としてMM法の調整は簡単ではなく、実際に調整されることは少ない。

4. 次世代分子力場へ

MM法に関わる問題のいくつかを考えてみたが、他にも、溶媒効果など多くの問題点がある。また、研究分野が異なれば違った指摘もあるはずで、その辺りは討論会で広く議論したいところである。ここでは上述した問題点を踏まえた上で、次世代のMM法の開発に向けた我々のアプローチについて簡単に紹介する。

4.1. 結晶力場の開発

分子間相互作用の正しい評価は分子間相互作用のみで構成されている結晶構造を正確に再現することで証明することができる。そこで我々は、

結晶力場の開発に着手し、この数年間にそのために必要な様々な手法開発を行ってきた。ようやくおぼろげながらも形になってきたところであり、これに関してはJP19の予稿で述べる。

4.2. 電荷平衡法—一般化ボルン法

水素結合様相互作用に代表されるように、MM法において電子が引き起こす特別な化学効果を正しく評価するためには、その効果を何らかの形式で定式化し、MMF関数として導入しなければならない。しかし、動的に変化する立体構造における静電ポテンシャルの変化を古典力学で表現することは極めて困難である。このため、MM法の多くは、ある意味「仕方なく」、固定した原子電荷を扱ってきた。例外的にAllinger等のMMシリーズだけが結合双極子というアイデアである程度成功しているが、逆に、パラメータを決めることが難しいという問題を抱えている。

しかし、この問題は電荷flux法から電荷平衡法という流れの中で解決しつつある。現在、我々は、電荷平衡法をMM法の原子タイプに応じて精密化し、分子双極子モーメントを再現することに成功した。また、これを結晶力場の構築に応用するとともに、一般化ボルン法と組み合わせた溶媒効果の取り込みにも着手している。本討論会において最新の成果について紹介する予定である。

4.3. ハイブリッドMM法

MM法にMO法を導入するアイデアは古く、例えばAllingerらは多環芳香族のエネルギーや結合交代を、MM2とPPP法を組み合わせたMMP2法によって再現することに成功している。彼等の手による π 平面が歪んだ状態を考慮に入れたPPP法のパラメータ調整は「巧み」の領域に達しており、それはC₆₀フラーレンの構造と生成熱を最も正確に再現できることからわかる。現在我々は、このPPP法とその拡張法を用いて、MFFの制御するアルゴリズムを開発しており近く報告する。

一方、我々はPPP法から求められたMOを利用してUV/Vis/CDスペクトルの計算を行っている。CDスペクトルは生体高分子の立体構造（キラリティー）が反映する数少ない実験データの一つであり、理論予測との比較によって絶対配置を決定することができる。このことについては本討論会において報告する予定である。

5. おわりに

MM法でできることとできないこと、そして今後できるようにしたいことしなければならないことなど、他方面からの議論が必要であると考えている。討論会においてぜひ議論したい。