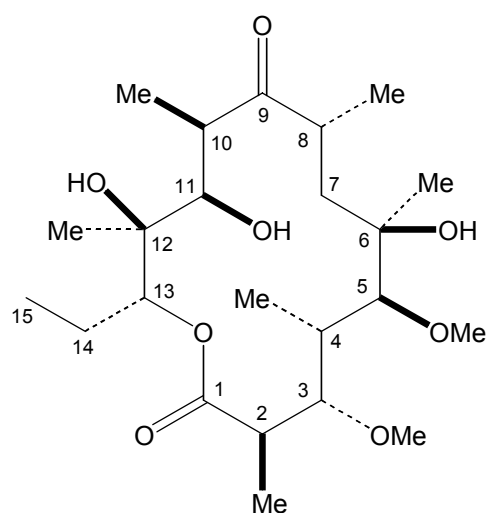


1Pa036

コンフォメーション探索計算における粗視化による網羅性の向上

(徳島大・薬) ○後藤 了

マクロライド系抗生物質や種々のアルカロイド類のように込み入った分子構造を持つ化合物のコンフォメーション探索計算を行う場合に、ランダムウォーク型のグローバルミニマム探索計算だけでは最安定構造を見つけだせない危険性がある。この危険性は出発構造に大きく依存しており、ランダムウォーク型の構造変換を行うときの連関が出発構造と最安定構造との間に成立することが条件となると想像される。この連関を探索空間中で長距離にとることができればこの危険性は抑制されるので、エネルギー表面の微細構造を無視し、グローバルな探索を向上させるために粗視化を試みた結果、プログラムの探索性能が改善されたので報告する。

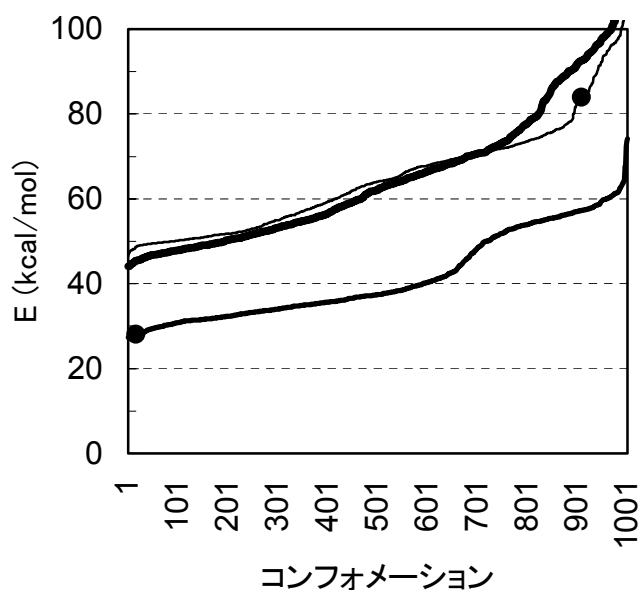


(1) 計算に用いたマクロライド系抗生物質：

erythromycin A の 3,5 位メチル化アグリコン体。

環構造のメンバーに 2 種類の配座、単結合に 3 種類の配座を与えると約 150 万種類の組み合わせができる。

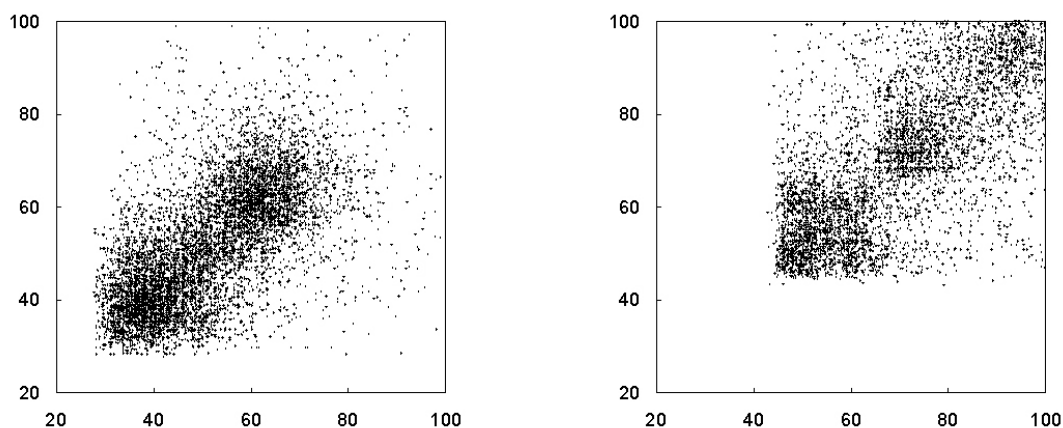
以下のコンフォメーション探索計算では任意の組み合わせ 10 万程度から逐次最低エネルギーより 50 kcal/mol の範囲にある 1000 個のコンフォメーションをサンプリングした。力場には AMBER99 を用いた。



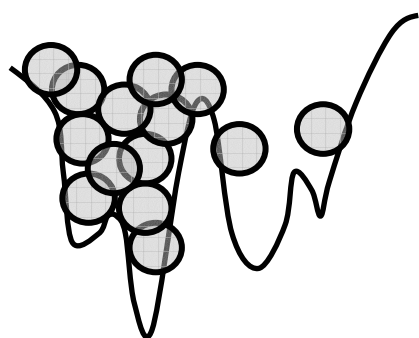
(2) コンフォメーション探索計算にて

サンプリングしたもののエネルギー分布。Closed-circle が初期構造で、最安定構造と考えられている 30 kcal/mol 程度のコンフォメーションは、任意に構築した出発構造(85 kcal/mol)からは探索できなかった。

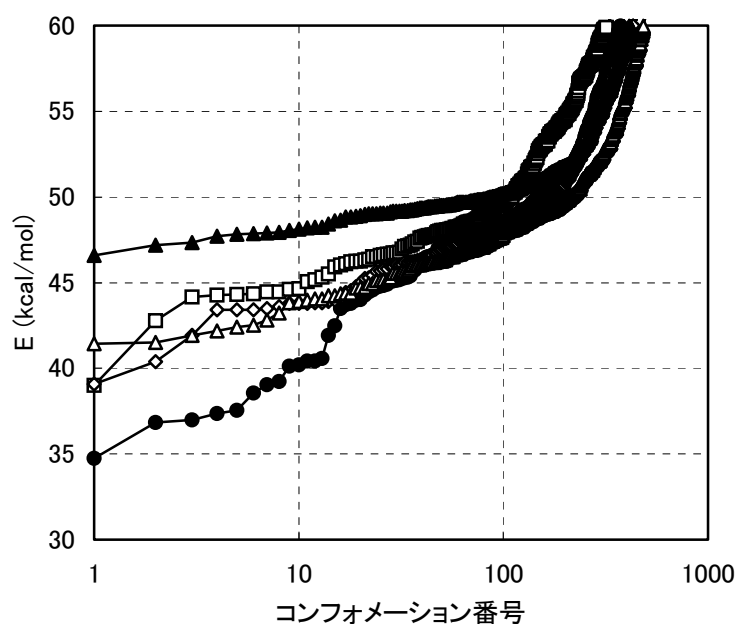
さらに、5000 個のサンプリングでも最安定構造は得られなかった。



(3) コンフォメーション発生の時系列プロット。左は最安定構造を出発構造とした場合で、右は任意に構築したコンフォメーションを出発構造としたもの。ランダムウォーク探索における構造変化の連関が小さいものだけが発生している確率が高く、この結果、探索範囲が低エネルギーの領域方向にのびることが期待されないことを示す。



(4) コンフォメーション探索の比較基準を大きくすることでローカルミニマムの谷の探索範囲をカバーさせる粗視化法の概要。谷を埋めるときゴルフボールで埋めるよりもサッカーボールを詰め込むほうが少ない個数ですむ。それぞれの二面角によってコンフォメーションの比較を行う場合、試算の結果最大 45 度の差を基準にしたとき大幅な探索範囲の拡大が見られた。



(5) 粗視化の度合いと探索範囲の関係。

45 度において低エネルギー方向への探索が実現されていることがわかる。1000 個のサンプリングでは 30 kcal/mol の最安定構造そのものは検出されなかったが、検出する可能性は大幅に向上した。