

審査の結果の要旨

氏名 チャン フ ズイ

本論文は6章からなり、第1章は、生体分子の複合体の会合や解離に関する基礎的な事項が紹介されている。特に、自由エネルギーの様々な計算法や、それらの得失が議論され、また、外部から力を与えた場合の自由エネルギー計算法を解説している。

第二章では、結合自由エネルギー計算法の総説となっており、この論文で中心的に用いられる **Parallel cascade selection molecular dynamics (PaCS-MD)**法について説明がある。次に、分子の動きをマルコフチェーンを使って近似する方法である、**Markov State Model**が紹介される。最後に、外部から力を掛けることで解離シミュレーションを高速化する方法である **Steered molecular dynamics (SMD)**法が詳細に記述されている。

第三章では、**hen egg white lysozyme (LYZ)**という低分子リガンドと、**tri-N-acetyl-D-glucosamine (triNAG)**の解離シミュレーションが行われる。**PaCS-MD**を用いたシミュレーションの結果得られる、**LYZ**と**triNAG**の結合状態における主要な相互作用が、結晶構造と一致していることが示された。また、従来法の**SMD**法と比較した結果、**PaCS-MD**の結合自由エネルギーが実験値に対して、より正確に一致した。さらに、**PaCS-MD**で生成した軌跡を、**MSM**でモデリングすることで、精度を失うことなく、大幅に高速性を向上させられることが分かった。

第四章では、低分子リガンドよりも、より規模が大きくシミュレーションが難しいタンパク質同士の複合体を扱っている。ここでは、特に、がんと関連した複合体である、**MDM2/TAD-p53**複合体(PDB 1YCQ)に注目して計算を行なった。前章と同様に、**PaCS-MD**と**MSM**を組み合わせた方法を用いて、ベースライン手法である**MM-PBSA**よりも正確な結合自由エネルギーを得ることができた。また、二つのタンパク質の解離パスウェイに関して解析を行うことに成功し、解離においては構造変化が起こることを発見した。これにより、これまでに行われた他の研究の信頼性に疑問符がつくこととなった。

第5章では、剛体ドッキングとは異なり、リガンド分子の側鎖の動きをも考慮するフレキシブルドッキングについて扱っている。**PaCS-MD**をフレキシブルドッキングを行えるように拡張して、**MDM2/TAD-p53**複合体のシミュレーションを行なった結果、相互に関連した配座変化を観測することができた。また、会合・解離のシミュレーションを交互に繰り返すことにより、**MDM2**の正しい結合部位を、結晶構造に関する事前知識なしに、発見することができた。第6章では、これまでの成果をまとめた上で、機械学習手法を用い

たさらなる発展の可能性にも言及している。

なお、本論文第3章は、Kazuhiro Takemura, Kazuo Kuwata, Akio Kitao との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(科学)の学位を授与できると認める。

以上 1320 字