

論文審査の結果の要旨

氏名 山守 優

ペプチドやタンパク質の立体構造変化は、それらの機能と本質的な関わりを有しており、原子レベルの解像度でその詳細なメカニズムを明らかにすることは、生物学にとってきわめて重要な課題である。分子シミュレーションはこの課題解決に不可欠であるが、従来の分子動力学 (MD)法で計算可能な時間スケール(10^{-6} ~ 10^{-9} 秒)と一般にタンパク質の機能と関連すると考えられている運動の時間スケール(1 ~ 10^3 秒)とは今なお隔たりがある。こうしたことから、MD 法の更なる高速化や効率的な構造探索手法の開発が求められている。本論文はこうした問題に取り組んだものであり、以下の5章から成る。

第1章は、これまで生体高分子の系に適用された MD とそうした系の自由エネルギー地形及び最小自由エネルギー経路の計算について概観し、本論文で提案される手法の基礎となる内部座標(二面角)系の MD、粗視化モデル、マルチスケールシミュレーション、Temperature Accelerated MD (TAMD)、レプリカ交換 MD、パスサーチ(経路探索)法などの概要を簡潔に記した序章となっている。

第2章では、剛体モデルと両端を自由端とした多関節ロボットの制御アルゴリズム Articulated Body Algorithm (ABA)の適用及び AMBER 力場のパラメータ調整に基づくタイムステップの伸張による二面角系 MD 計算の高速化の試みについて述べられており、提案された高速化手法を実際の系に適用し、その検証が行われている。具体的にはまず、20種類のジペプチドで ECEPP 力場を用いた基準振動解析の結果と比較し、基準振動の波数分布との一致を確認した。そして次に、AMBER parm99SB 力場を用いた従来の MD と 10ns のシミュレーションで比較を行い、タイムステップを変更しながらエネルギーの変化を確認した。その結果、6 fs までのタイムステップの伸張が可能であることが示された。この妥当性は、小型タンパク質の系でも確認された。

第3章では、拡張された TAMD とレプリカ交換 MD を組み合わせた、論文提出者が考案した新規手法である、マルチスケールの構造サンプリング法 MuSTAR MD (Multi-scale Sampling using Temperature Accelerated and Replica-exchange Molecular Dynamics)が定式化されている。これは、集団座標の導入とその高温での加速を利用する TAMD を拡張し、粗視化モデルと全原子モデルを、ばね(結合定数)を介して集団座標に結合した系を一つのレプリカとし、それらの交換を行う手法である。本章では、MuSTAR MD を真空及び陰溶媒モデル中でのアラニンジペプチドと、真空中での Met-enkephalin の系に適用し、手法の構造探索の効率性が検証された。その結果、従来の(二面角系)MD、TAMD 及びレプリカ交換 MD と比較し、主要な安定構造(アラニンジペプチドの $C7_{eq}$ と $C7_{ax}$ 及び Met-enkephalin の LM1 と LM2)間の遷移状態が十分サン

プルされたことから、提案手法の効率性が確認された。

第4章では、絶対零度におけるストリング法を用いた自由エネルギー地形上での(準)安定状態間の最小自由エネルギー経路探索について、期待値最大化法を使用してパラメータ推定を行った混合正規分布による自由エネルギー地形の近似を用いた手法が提案されている。そして、この経路探索法を第3章で使用した系に適用し、 $C7_{eq}$ と $C7_{ax}$ 間及びLM1とLM2間の最小自由エネルギー経路の探索を行った。

第5章では、以上の結果から導かれる結論と今後の見通しについて述べられている。

以上のように本論文では、TAMDを拡張し、更にレプリカ交換MDと組み合わせることで、ペプチドやタンパク質構造の高効率のサンプリングを可能とする新たな手法を提案、実現し、実例に適用することでその有効性を実証している。提案手法は一般的枠組みであり、今後更に大きな系への適用が期待される。本論文の内容の一部(MuSTAR MDについて)を指導教員である北尾彰朗准教授と共に著した論文が *Journal of Chemical Physics* 誌に受理され、また他の一部(新規経路探索法について)を北尾彰朗准教授と共に著した投稿用原稿を準備中である。なお、本論文は北尾彰朗准教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となり開発、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、審査員全員の一致により、論文提出者に博士(科学)の学位を授与できるものと認める。

以上1926字