

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

論文提出者氏名 小田切 庸正

現在、遺伝子組み替え技術や DNA の塩基配列決定技術などの生体遺伝子工学に関する研究が盛んであるが、ヒトゲノム解読も修了しつつあり、今後は生体の機能の説明に研究の中心が移りつつあるといわれている。この生体の機能解明のためには、構造生物学的アプローチでは、蛋白質の立体構造解析が必須であり、そのために NMR (核磁気共鳴) 法や、X線、電子線、中性子線による構造解析から動態解析研究が注目されている。この構造解析の一手法として実験的アプローチを補完するものとして、コンピュータシミュレーションがあり、本論文は、生体高分子に対して分子動力学法 (Molecular Dynamics, MD) 計算によるアプローチ手法を用いており、それにより生体分子の性質や構造を解析しようとするのが本論文の目的である。

第一章は序論であり、本研究の背景および目的を紹介するとともに、分子動力学計算法の計算コードとして AMBER (Assisted Model Building on Energy Refinement) コードを用いると説明している。これは、この AMBER プログラムが生体高分子用に特化していること、また多くの MD 計算法と比較してみると決定論的に求められる水素結合エネルギーの値を AMBER コードが最も良い計算結果を示したこと、従ってそのような経験的ポテンシャルエネルギー関数になっていることとしている。この AMBER コードは、MD 計算のため、準備部分、シミュレーション計算の部分、MD 計算結果の解析部分の 3 つのプログラム群があることを紹介し、各プログラム群の機能を説明している。

第 2 章は、この AMBER コードで蛋白質に対して MD シミュレーション計算を効率的に行うための諸条件について検討している。例えば、周期的境界条件の設定法とその条件下での Particle mesh Ewald 法と呼ばれる長距離相互作用の計算法、また高速運動を固定して計算する拘束的計算法 (shake 法) などのほか、計算領域を決定する Water bath の大きさの影響を調べている。その結果、拘束条件では、水素原子の位置を固定して扱う方法により実験結果を再現できること、またやはり Water bath は大きい程よくて、ミニマムでも 10 オングストローム以上が必要なことが分った。

第 3 章は、DNA の湾曲構造に関するもので、塩基配列によって決まる湾曲が DNA の複製とか転写に影響を与えることが知られている。そこで塩基であってアデニン (A) の連続部 (A-tract) の存在による湾曲について調べたものである。これについては Hagerman らの電気泳動法の実験があるので、これとの比較を行なっている。Hegerman らの実験で

は、 $[GGAAATTTCC]_N$  というデカマーが弓形になるとの結果を得ていたが、MD 計算では  $[GGGAAATTTCCC]_N$  というドデカマーが湾曲しており、実測との相違がみられた。このように電気泳動実験では、DNA 周囲の塩濃度が高い場合や結晶化による DNA への影響が大きいときには、より生体に近い条件の場合に比べて差を生ずる可能性があることが分ったとしている。

第 4 章は、放射線損傷等により DNA に鎖切断が起こった場合に、その後 DNA がどのように変化していくかを調べたものであり、具体的には DNA のチミン (T) の連続部に、一本鎖切断 (Single Strand Break, SSB) が生じたとき DNA はどうなるのかを調べている。MD 計算の結果は、SSB のある DNA はかなり安定した構造にあり、そのために修復酵素がその DNA を認識しやすく、従って修復し易い可能性があることが分った。この問題を更に追究するためには、SSB を持たない同じ塩基配列の DNA との比較が重要であるとまとめている。

第 5 章は本論文の結論であり、上述の成果を簡潔にまとめている。

このように本論文では分子動力学計算を通じて、放射線と DNA との相互作用という問題へのアプローチの仕方の有効性を示しており、システム量子工学におけるシミュレーション計算手法の新しい方向性を示しているといえよう。

よって本論文は博士 (工学) の学位請求論文として合格と認められる。