

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中村周吾

---

核酸分子は、遺伝情報の保持や遺伝子の発現において非常に重要な機能を担っている。近年、核酸あるいは核酸タンパク質複合体の立体構造が多数決定され、データベースに登録されている。しかし核酸については、塩基配列ベースの研究が中心であり、立体構造およびダイナミクスに関する研究はタンパク質に比べて少ない。一方で、コンピュータの高速化とシミュレーション技術の発達で、コンピュータを用いた研究ではとくに重要となる、現実に近い系における大規模で精度の高いシミュレーションが可能になってきている。

本論文は、このような背景をふまえ、核酸および核酸タンパク質複合体を対象として、構造モデリング、自由エネルギー解析およびダイナミクス解析を行ったものであり、またこのような解析を行うためのソフトウェアとシミュレーション手法およびその並列計算アルゴリズムを開発したものである。本論文は3部16章から成り、第1章は序章、第16章は内容の総括に充てられている。

第1部は第2章から第6章までであり、生体分子の構造モデリング・ダイナミクス解析システムの構築について述べたものである。第2章は、システム構築の概要について述べている。第3章では、生体分子の構造やダイナミクスを扱う上での重要な概念である、配座エネルギー関数および座標系について述べている。第4章では、構築したシステムの詳細について述べている。本システムでは、申請者が開発した構造モデリング、自由エネルギー・ダイナミクス解析の各手法が、並列計算技術を基盤として統合されている。第5章は、二面角系での解析において計算時間の大きな部分を占めるエネルギー2次微分行列の並列計算法の開発について述べている。まず、行列要素を並列計算することにより高速化したUnify方式を提案し、tRNA分子に対して1プロセッサの6.8倍、アミノアシルtRNA合成酵素に対して11.2倍の高速化を達成した。またUnify方式よりもさらに並列性を高め、遺伝的アルゴリズムで最適化を図ったサブタスクグループ方式を開発し、tRNA分子に対して32.6倍の高速化を達成した。これにより、Newton-Raphson法など、2次微分行列の計算を含む手法の大幅な性能改善が達成された。第6章は、第1部の結果のまとめを述べている。

第2部は第7章から第10章までであり、第1部で構築した解析システムを用いて、DNAミニヘアピン分子の構造モデリングと熱安定性解析を行ったものである。第7章は、これらの解析の背景と目的を述べている。第8章では、本研究で開発したエネルギー最小化手法であるTwo-Stage法について述べ、それを生化学実験から熱安定であることがわかっているループ配列およびそうではないループ配列をもつDNAミニヘアピン分子に適用して構造モデリングを行った結果について述べている。第9章では、第8章でモデリングを行った2つの構造について、Poisson-Boltzmann分子動力学法による構造サンプリングとWeighted Histogram Analysis法を用いてヘアピン形成自由エネルギーの解析を行った結果

について述べている。熱安定な配列ではヘアピン構造が自由エネルギー最低であるが、熱安定でない配列ではそうならないことを見出している。第10章は、第2部の結果のまとめを述べている。

第3部は第11章から第15章までであり、第1部で構築した解析システムを用いて、tRNAおよびアミノアシル tRNA 合成酵素のダイナミクスを、基準振動モード解析法により解析したものである。第11章は、これらの解析の背景と目的を述べている。第12章は、基準振動モード解析法の理論について述べている。第13章は、フリー状態の tRNA 分子のダイナミクス解析結果について述べており、特異な L 字型立体構造に起因した、分子全体にわたる大きな低周波数領域のモード運動を求めている。また計算された熱ゆらぎが X 線結晶解析から得られる温度因子をもとにしたゆらぎとよく一致していることを示した。第14章では、tRNA・アミノアシル tRNA 合成酵素複合体のダイナミクス解析結果について述べており、複合体の低周波数領域のモード運動と、フリー状態の運動との相関について解析している。これらの解析から、tRNA・アミノアシル tRNA 合成酵素の精密な分子認識にダイナミクスの観点からアプローチできる可能性が示された。第15章は、第3部の結果のまとめを述べている。

以上要約すると、コンピュータ・シミュレーションにより、核酸分子および核酸タンパク質複合体の熱安定性およびダイナミクスを解析し、またそれに用いる並列計算技術の開発と解析システムの構築を行ったもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。