

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 城野 亮太

分子動力学法は原子レベルでの自然現象を解明するための有力な手法である。分子動力学法による研究にはいくつかの解決すべき問題があり、そのなかで最も重要なものは力場の正確さである。しかし、これらの力場がどの程度信頼できるのかはいくつかのシミュレーションを通して経験的に得られた知見によるところが多く、客観的な指標が不足している。その一方で *ab initio* 分子動力学法 (AIMD) は、原子核に働く力を古典力場といったパラメータを用いずに量子化学計算から直接求める手法である。したがって *ab initio* 計算を行うことで、古典力場を評価する指標を提示し、実験科学者がシミュレーションによる結果をどの程度信頼してよいかの判断基準を明示することができると考えられる。

本研究は AIMD 計算において効率的な構造探索を実現するマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の開発し、これを生体分子の古典力場設計の基本となっているアラニンペプチドについて適用することで、力場の指標の基本となる、隣接アミノ酸残基間の相互作用および溶媒効果を解明することを目的としたもので、5章からなる。

第 1 章では分子動力学法の思想について概説した後、問題点をアラニンジペプチドの実験と計算の歴史について述べた。

第 2 章では本研究で開発したマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法の理論および実装・実行の手続きについて記述した。*Ab initio* 分子動力学法は膨大な計算時間を必要とするため、効率的な探索方法と組み合わせることが必要である。とくにローカルミニマム問題として知られるエネルギー極小構造にとらわれてしまう現象を回避することは正確な統計量を得る上で重要である。そこでエネルギー空間上でのランダムウォークを実現することでローカルミニマムに陥りにくくするマルチカノニカル法を *ab initio* 分子動力学法と組み合わせたマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法を開発した。アラニンジペプチドに適用し、通常の *ab initio* 分子動力学法と比べ、本手法は構造空間のほぼ全域にわたる自由エネルギー地形を構築できることを確認した。

第 3 章では気相アラントリペプチドについて本手法を適用した。蛋白質を単純化したアラニンジペプチドの隣り合うアミノ酸の間に生じる相互作用を解明することは、蛋白質立体構造の構築原理の解明への第一歩として重要である。アラントリペプチドの安定な構造は、アラニンジペプチドで安定な C5, C7_{eq} 構造の組み合わせである C7_{eq}-C7_{eq} 構造, C5-C5 構造の他, α_R - α_R 構造(β ターン Type I, III)の三種類に分類できた。各アラニン残基の構造は、片方の残基が C7_{eq} 構造を形成するともう片方の残基は C7_{eq} 構造になりやすいな

ど互いに影響を及ぼしあっていることがわかった。

第 4 章では水中のアラニンジペプチドについて本手法を適用した。生体分子はその多くが水中に存在するため、生体分子の振る舞いを計算機シミュレーションから明らかにするには生体分子と水の相互作用すなわち溶媒効果を正しく表現することが必要である。本手法を用いて得られた構造分布は実験を定性的に再現し、特に α_R 構造と P_{II} 構造が安定であった。主に α_R 構造では水分子の双極子がアラニンジペプチドの双極子が形成する電場に沿うように分布していたことから、双極子-双極子相互作用によって安定化されていると考えられる。この現象は水分子を連続誘電体理論によって水を連続体で取り扱った場合の結果と同じであり、マクロな観点から構築された連続誘電体理論を原子レベルからサポートするものである。一方で主に P_{II} 構造では水和した水分子がアラニンジペプチド内の二つのペプチド基を架橋するような構造をとっているものが多かった。したがって水分子は双極子-双極子相互作用と架橋構造の二通りによってアラニンジペプチドを安定化していることがわかった。

第 5 章では本論文をまとめ、開発した手法の今後の展望について述べた。

これらの結果により、AMBER プログラムパッケージで用いられている古典力場を評価し、AMBER ff99SB が ff99 シリーズの中で現在最も信頼できる力場であることを示した。このように開発したマルチカノニカル *ab initio* 分子動力学法は生体分子の相互作用を解明するだけでなく、古典力場の評価を行うことでシミュレーションによる結果の判断基準として用いることができることを示した。

以上、本研究は、生体分子の隣接残基や水分子が構造に与える影響を原子レベルで明らかにし、古典力場評価の指標を構築するための手法の開発を行ったものであり、学術的にも応用的にも寄与するところが大きい。よって審査委員一同は、本研究が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。