

# 論文審査の結果の要旨

氏名 櫻庭 俊

ペプチドおよび蛋白質の運動を推定し分析することは、膨大な数の原子から構成される 3次元構造の持つ複雑性により、困難な問題として残されている。本論文では2つの問題を吟味し、複雑な系を単純化して記述する縮約表現を提案し、分析精度の向上と推定速度の効率化を図ろうとしている。

第一の問題はペプチドの自由エネルギーの推定である。ペプチドは構造変化を起こすと自由エネルギーが多様に変化する。各構造における自由エネルギーを高速に推定できれば、自由エネルギーの地図を描ける。すると安定した構造を把握でき、構造変化のダイナミクスを理解することが容易になる。従来から普及している方法に WHAM がある。WHAM では複数のシミュレーション結果を組合せることにより平衡確率分布を計算している。しかし個々のシミュレーションの平衡を仮定する制約のため、実験データを精度よく推定できない場合が多い。本論文では、構造を状態、構造間の遷移を確率として表現するマルコフモデルにより平衡確率分布を推定している。詳しくは、個々のシミュレーションから構造間の遷移回数を計数し、確率分布を更新する式を導き、その極限として平衡確率分布を推定している。個々のシミュレーションの平衡性を仮定しない点で前進している。しかし短時間のシミュレーションでは、遷移回数は少ない傾向にあり確率分布が粗くなる。長時間シミュレーションすれば確率分布を高解像度化できるが、効率的でない。この問題を回避するため、短時間のシミュレーションを多数並列に実行して連結し、確率分布推定の誤差を抑える boosting 法を提案している。WHAM 法に比べ高速かつ高精度であることを実データにより確認している。

第二の問題は、蛋白質の機能的部分構造の同定である。蛋白質構造の時系列的変化を、原子毎の座標変化として詳細に収集したとする。このとき同期して構造変化を起こす部分構造を同定できれば、機能にかかわる重要な部分や、遠く離れていても同期して変化する部分構造間の相互作用を理解できる可能性がある。そこで、原子や原子の集まりの座標を、互いに独立な部分空間群へと分類し、各部分空間が蛋白質の部分構造を表現するという立場を展開している。しかし原子数が膨大になると、部分構造へ分解する組合せ数も膨らむため、計算が容易でない。本論文では 2006 年に提案された比較的効率的な SJADE 法を利用してこの問題へアプローチしている。SJADE 法は、相関をキュムラントとして定義し、同時ブロック対角化を実行し、独立な部分空間を導く。本手法の有効性を示すために、T4 lysozyme (T4 phage の加水分解酵素) の MD シミュレーションデータに適用し、同期して変化する部分構造の特徴づけに成功している。

なお、本論文は北尾彰朗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。