

## 論文審査の結果の要旨

氏名 原田 隆平

本論文は 4 章からなる。第 1 章は序論であり、研究の背景と目的が述べられている。第 2 章では本研究で新しく開発したシミュレーション手法 Multi-Scale Free Energy Landscape calculation method (MSFEL) について説明している。第 3 章では MSFEL をペプチドやタンパク質の自由エネルギー地形の計算に適用した結果について、記述している。先行研究や通常の分子動力学計算と比較し、その有効性を明らかにしている。第 4 章では、本研究の結論が述べられている。

タンパク質の機能を解明する上で、その天然構造と機能発現における構造変化を明らかにすることは非常に重要である。構造を解明する上で数値計算は重要な研究手法である。特に、計算で求められる自由エネルギー地形はタンパク質の天然構造への折り畳みや構造変化を理解する上で重要である。最近、コンピュータの性能向上において、並列計算可能な CPU コア数が著しく、増加しており、建設中の次世代スーパーコンピュータ「京」などでは数十万コアが利用可能になる。これらの計算資源を有効活用するには並列計算に適した計算手法の開発が重要となる。本研究では従来の方法に比べて並列計算により適した新しい自由エネルギー地形の計算法 MSFEL を提案している。

本論文では開発した計算法 MSFEL は 4 ステップから構成される。1) まず、粗視化タンパク質模型の分子シミュレーションを行い、自由エネルギー地形に広く分布した、複数 (例では 100 個) の立体構造をサンプリングする。2) 次に、その粗視化模型の立体構造から、全原子模型の立体構造を作成する。3) 各々の立体構造から、初期構造に調和振動子型の拘束をかけた全原子シミュレーションを行う。このステップがもっとも計算量を必要とするが、初期構造ごとに完全に独立に計算できるので、並列効率 100% の並列計算が可能である。4) 重みをかけ直してカノニカル集団での確率分布を求める計算手法である weighted histogram analysis method (WHAM) を用いて、自由エネルギー地形を計算する。実際の使用で有用な結果をえるためには、粗視化模型や全原子模型の立体構造の構築手法の選択が重要である。ここでは、粗視化模型として溶媒、タンパク質の側鎖を陽に含まず、主鎖の炭素原子を残した模型 ( $C\alpha$ -based CG model) を用いている。全原子模型の立体構造の構築に、既成のプログラム MaxSprout と

BBQ、SCWRL を用いている。

計算法 MSFEL を 2 つのペプチド Met-enkephalin、Tryptophan zipper (Trpzip2)、タンパク質 Chignolin、タンパク質 Vilin のサブドメイン HP35 に適用して、自由エネルギー地形を求めている。Met-enkephalin と Trpzip2 では粗視化模型のシミュレーションで、カノニカル集団の分子動力学計算を用いているが、Chignolin と HP35 ではレプリカ交換分子動力学計算を用いている。大きな分子の計算では後者がより有効である。どの系においても、通常のカノニカル集団の分子動力学計算では天然構造の周辺しか探索できていないが、MSFEL では広い範囲の自由エネルギー地形が得られている。また、Met-enkephalin においては、先行研究の結果を再現するだけでなく、新しい準安定構造を発見している。今回用いた粗視化模型には全原子模型の立体構造構築の際、側鎖の作成配置に任意性ができるが、側鎖の回転緩和が十分速く行われており、結果に影響を及ぼさないことを確認している。このように結果の妥当性と手法の有効性が 4 つの適用例全てにおいて、確認されている。

Chignolin と HP35 において先行研究では溶媒を連続体近似した模型でしか、自由エネルギー地形を求めていなかった。本研究では、溶媒を含んだ全原子計算でより詳細なエネルギー地形を明らかにしている。Chignolin では知られていた準安定な折り畳み構造と天然構造の中間に新しい準安定構造を見つけている。また、HP35 では従来言われていなかった折り畳み経路の存在を示唆する結果が得られている。このように本論文では、新しい計算法を提案するだけでなく、実際にタンパク質計算に使用することによって、新しい構造を解明している。

以上のように本論文では、タンパク質の自由エネルギー地形を並列計算機を用いて効率的に計算できる新計算手法を開発している。4 つのペプチドもしくはタンパク質に適用し、その有効性を示すとともに、新しい中間体、折り畳み経路の発見という新しい知見も得ている。提案された新手法はタンパク質だけではなく、他の高分子などにも、今後拡張可能な計算手法であり、生物物理学、計算科学の発展が期待できる。また、本論文の内容の一部は *Chemical Physics Letters* で出版予定である。なお本論文は指導教員である北尾彰朗氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、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、博士（理学）の学位を授与できると認める。