

## 審査の結果の要旨

氏名 三井 崇志

三井崇志君の博士論文は分子動力学法に用いる核酸分子モデルの改訂を扱っている。第1章では、生体高分子の動的振る舞いをコンピュータ上で解析する分子動力学シミュレーションの技術が、この30年余りの間に急速な発展と普及を遂げてきた事を述べている。その要因として、一つには計算機の進歩とソフトウェア技術の発達による高速化が挙げられ、数十万原子から構成される系に対してマイクロ秒からミリ秒程度にわたって、その動的挙動を追跡することが可能になってきている。また計算モデルの精緻化が進み、化学的精度で実験と計算との対比が可能になってきた事もシミュレーションが欠かせない研究手法として認知されてきた理由の一つである。

第2章では、核酸分子に対する主鎖二面角力場の開発について述べている。新たに核酸分子に対する主鎖二面角の力場パラメータを開発するにあたり、リン酸基の部分電荷と主鎖二面角ポテンシャルの改訂を行った。リン酸基は生理条件下で陰イオン状態にあることから電荷密度の広がり considering diffuse関数を基底関数に組み入れて量子化学計算を行いRESP電荷として決定した。次に二面角ポテンシャルのパラメータ導出では、まず主鎖二面角の組( $\alpha, \gamma$ ), ( $\delta, \epsilon, \zeta$ )それぞれに対してモデル分子を設定し、実験から得られる二面角構造情報を仮定することや連続体近似による溶媒効果を導入することなく、真空中での非経験的分子軌道法による量子化学計算のみからパラメータ導出するFUJI力場の方法を採用した。主鎖二面角に対するエネルギー曲面を求める際には、モデル分子の回転可能な結合軸を $15^\circ$  刻みですべて回すことにより網羅的な配座空間探索を行った。得られたポテンシャル・エネルギー曲面の最低エネルギー経路から各二面角に対する一次元のエネルギー・プロファイルを得て、フーリエ展開によって力場パラメータの導出した結果、一次元エネルギー曲線に対する量子化学計算と力場計算のRMSEは0.37-0.81kcal/molの範囲に収まった。このようにして改訂された力場は、モデル分子の量子化学計算による二次元ポテンシャル・エネルギー面を全RMSE 1.5kcal/mol以内で極小点の位置も含め良く再現した。

第3章では改訂した力場を用いて核酸の分子動力学計算を行い、実験で得られている立体構造と比較した。核酸分子は塩基配列や外部環境に応じて、さま

さまざまな立体構造をとりうる事が知られている。DNAの典型的な5つの構造を検証対象とし、改訂した核酸の力場の評価を行った。まず最も基本的なB-DNA構造について、X線構造やNMR構造と1マイクロ秒の分子動力学シミュレーションから得られた構造との比較、ならびに従来から広く用いられている他の力場 parm99, parmbse0, charmm36との比較を通じて、その妥当性を検証した。その結果、1マイクロ秒に渡りカノニカル構造を維持しており、主鎖二面角分布に実測構造から逸脱するピークは見られなかった。主鎖二面角の平均値は他の力場と同程度にX線結晶構造と一致しており、X線結晶構造からのRMSDはもっとも小さい値を示した。またparm99力場で歪んだ構造を初期構造としても、100ナノ秒以内にカノニカル構造を復元できることも確認された。

第4章では、核酸とタンパク質複合体で改訂した力場の検証をおこなった。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) はレチノイドX受容体 $\alpha$ とヘテロダイマーを形成して、PPAR応答配列 (DR1) と呼ばれる特定のDNA配列に結合する。核酸とタンパク質の複合体への適用例として、これら核内受容体とDNAのX線結晶構造をもとに、改訂したFUJI力場を用いてシミュレーション・モデルを構築し、マイクロ秒のシミュレーションを実施して、安定な立体構造が得られる事を検証した。一次元配列上で構造揺らぎの大きな領域が、結晶構造における温度因子の大きな領域や水素重水素交換質量分析における交換率の高い領域と矛盾していないことを確認した。

三井君は、核酸とタンパク質からなる複合体のシミュレーション・モデルを構築することを目的として、核酸の力場パラメータの開発とその評価、さらに核酸とタンパク質の複合体について分子動力学シミュレーションによる動的挙動の解析を行った。本研究で得られた力場パラメータに基づくシミュレーション・モデルが実験から得られる構造揺らぎを良く再現していることから、リガンド結合に伴う生体分子の動的挙動や機能の解析に計算化学の側面から貢献するものとする。

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。