

氏名	なか しま のぶ ゆき 中 島 伸 介
学位(専攻分野)	博士 (理 学)
学位記番号	論理博第1371号
学位授与の日付	平成12年1月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	A multicanonical molecular dynamics method and its applications to bio-molecular systems (マルチカノニカル分子動力学法とその生体分子系への応用)
論文調査委員	(主 査) 教授 郷 信広 教授 加藤重樹 教授 広田 襄

### 論 文 内 容 の 要 旨

Multicanonical アルゴリズムは効率的に構造探索を行うことのできるコンピュータシミュレーション法であるが、(1) モンテカルロ法ゆえにタンパク質などの鎖状分子を含む多分子系に適用するのが困難であること、(2) パラメータを繰り返し計算で精密化する必要があり自由度の大きな系への適用が困難であること、の二つの問題点に突き当たる。そこで申請者は、これら問題点を解決して広く生体分子系に適用できるようにし、その有効性をいくつかの系で検証している。

まず第一に申請者は、(1)の問題点に対して、デカルト座標系における分子動力学(MD)法を用いて multicanonical アンサンブルを生成する、multicanonical MD 法を開発した。これは、エネルギー分布関数を平らにするようにポテンシャルエネルギー曲面を変形させ、その上で既存の定温の分子動力学計算を行うものである。その際の温度制御法に関しては、平らなエネルギー分布が理論上得られることか保証され、さらに multicanonical MD の特質である振動スペクトルが時間依存性を持っていても問題とならない、拘束法(ガウスの等温熱浴)を用いている。分布関数の解析解がわかっているモデル系に適用したところ、その解とよく一致した。また、5残基ペプチドの Met-enkephalin に適用したところ、従来のカノニカル MD の結果よりも広く構造空間を探索することかできたと理解できる。

第二に申請者は、Multicanonical MD の一つの応用として、SH3ドメインと基質ペプチドとの flexible docking を行った。シミュレーションの結果から 300 K におけるカノニカル分布を求めたところ、数個の結合様式が得られ、その中のひとは複合体の X 線構造に類似していた。また別のいくつかは、X 線構造とは反対方向に結合したものであったが、このことは、いくつかの種類の SH3ドメインと基質ペプチドのペアに関する、X 線や NMR の複合体構造から示唆されていることであり、高いエネルギー障壁でさえぎられた安定な構造空間を広く探索できたことを示していると判断される。

また第三に、申請者は(2)の問題に対してオリジナルの multicanonical 法を拡張することによって、室温におけるカノニカル分布を求める上で重要でない空間の探索を減らす方法を開発した。これは、全ポテンシャルエネルギーを、タンパク質内部およびタンパク質-水相互作用の部分と、水-水相互作用の部分とに分割し、主に前者の相互作用エネルギー空間を multicanonical 的に探索の効率化をはかる方法で、selectively enhanced (SE) multicanonical 法と呼んでいる。この方法と従来の multicanonical 法を、あらわな水分子を含んだ短いペプチドに適用したところ、必要な計算時間は数分の一で済んだにもかかわらず、300 K におけるカノニカル分布はよく一致した。

第四に、SE multicanonical 法の一つの応用として、水中のいくつかの種類の短いペプチドに適用し、自由エネルギー・プロファイルを解析した。こうした水分子を多く含んだ系に対して、従来の方法では、あらかじめ規定した状態間の自由エネルギー差を計算するか、ある安定構造のごく周辺を探索するかのどちらかであった。本方法により、数タイプあるターン構造やのびた構造など、様々な構造空間について、あらかじめ状態を規定することなく、広く自由エネルギー・プロファイルを求め、いくつかある安定構造に対してそれぞれどのような相互作用が安定化に寄与しているか、などを議論することができるようになったといえる。

## 論文審査の結果の要旨

申請論文は、効率的な構造探索法である multicanonical アルゴリズムを、広く生体分子系に適用できるように改良し、その有効性をいくつかの系で検証した研究であり、主論文の内容は四つに分かれている。第一部は multicanonical アルゴリズムをデカルト座標系での分子動力学 (MD) 法を用いて実現する方法の開発について、第二部はその方法を用いたタンパク質とリガンドとの flexible docking について、第三部はエネルギー空間を選択的に探索する multicanonical 法の開発について、第四部はその方法を用いた水中でのペプチドの自由エネルギー・プロファイルの解析についての研究である。

第一部は、デカルト座標系における MD 法を用いて multicanonical アルゴリズムを実現する multicanonical MD 法についての研究である。申請者は、エネルギー分布関数を平らにするようにポテンシャルエネルギー曲面を変形させ、その上で拘束法による定温分子動力学計算を行う定式化を採用しているが、エネルギー分布が理論上正しく得られること、また振動スペクトルが時間依存性を持っていても問題にならないことを見出している。また、分布関数の解析解がわかっているモデル系への適用で計算値と解析解がよく一致すること、また 5 残基ペプチドの Met-enkephalin への適用で、従来のカノニカル MD の結果よりも広く構造空間を探索できることを見出している。この方法により、multicanonical アルゴリズムが、タンパク質を含んだ多分子系にも広く適用できるようになったことが評価される。

第二部は、Multicanonical MD の一つの応用として、SH3 ドメインと基質ペプチドとの flexible docking についての研究である。申請者は、300 K でのカノニカル分布から、数個の結合様式が得られその中のひとつは複合体の X 線構造に類似していることを見出している。また別のいくつかは、X 線構造とは反対方向に結合したものであり、高いエネルギー障壁でさえぎられた安定な構造空間を、分子の flexibility を考慮して広く探索できていることが評価される。

第三部は、エネルギー空間を選択的に探索する selectively enhanced (SE) multicanonical 法についての研究である。申請者は、全ポテンシャルエネルギーを、タンパク質内部およびタンパク質-水相互作用の部分と、水-水相互作用の部分とに分割し、主に前者の相互作用エネルギー空間を multicanonical 的に探索の効率化をはかる方法を見出している。この方法と従来の multicanonical 法を、あらわな水分子を含んだ短いペプチドに適用したところ、必要な計算時間は数分の一で済んだにもかかわらず、300 K におけるカノニカル分布はよく一致しており、こうした自由度の大きな系にも multicanonical 法が適用できるようになったことが評価される。

第四部で申請者は、SE multicanonical 法の一つの応用として、水中のいくつかの種類短いペプチドに適用し、自由エネルギー・プロファイルを得ている。数タイプあるターン構造やのびた構造など、様々な構造空間について、あらかじめ状態を規定することなく、広く自由エネルギー・プロファイルを求め、いくつかある安定構造に対してそれぞれどのような相互作用が安定化に寄与しているか、などを議論している点が評価される。

よって、本論文は、博士 (理学) の学位論文として価値があるものと認めた。

また、平成 11 年 11 月 22 日に論文内容と専攻学術の学識確認に関する口頭試問を、また同日英語およびドイツ語に関する筆記試験を行った結果、合格と認めた。