

(論文内容の要旨)

溶液やタンパク質などの多体系の統計的性質やダイナミックスを調べるうえで分子動力学計算は重要な研究手段となっているが、得られる結果の信頼性は用いられた分子力場の質に大きく依存する。従来、多くの分子力場において、分子の電子密度はその置かれた電場環境に依存しないと仮定する固定電荷モデルを用いてきたが、近年、タンパク質などの異方的な電場環境の下での基質分子やタンパク質そのものの電荷分極の重要性が認識されるようになってきた。申請者は、Charge Response Kernel (CRK) 法と呼ばれる分極モデルに着目し、電子相関を考慮に入れた電子状態計算法を用いて CRK 行列要素を求める方法を開発するとともに、それを用いてタンパク質の電荷分極を記述する方法を考案した。更に、分子動力学計算により液体及びタンパク質における電荷分極の効果について調べた。

申請者は、まず、分子の動的電子相関エネルギーを見積もる標準的な方法である Moller-Plesset 2 次摂動論 (MP2) に対する電荷および CRK 行列要素を高い精度で求める方法を開発した。次に、この MP2-CRK モデルを非プロトン性有機溶媒であるアセトニトリル、ジクロロメタン、アセトンに対して適用し、分子動力学計算により、系の双極子モーメント及び分極率の時間相関関数を求めることにより、低周波数領域における赤外とラマンスペクトルの形状を求めた。結果、全ての系において、分子の双極子モーメントは液体状態では、電荷分極の影響で増大し、そのことを考慮に入れることによって初めて実験結果を説明できることが明らかとなった。また、アセトンのラマンスペクトルの計算結果は、実験によるスペクトルの形状を良く再現した。特に、ラマンスペクトルを計算する上で、従来の双極子-誘起双極子モデルでは考慮にいれられていない多重極子の誘起効果が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

次に、申請者は、タンパク質への応用を視野に入れた CRK 分極モデルの開発を行った。タンパク質中の原子上の電荷は、タンパク質を取り囲む水分子からの電場だけではなく、アミノ酸間の水素結合の生成によって、変化すると考えられる。この効果を取り入れるため、申請者は、従来の CRK モデルの拡張を行った。即ち、タンパク質を構成するアミノ酸ユニット毎に CRK 行列を決め、それを組み合わせることによりタンパク質全体の CRK 行列を決める方法を開発した。これにより、タンパク質のコンフォメーションに大きく依存する分子内水素結合による電荷の分極効果を、分子間相互作用と同様の形式で取り扱うことを可能にした。申請者は、次に、標準的なタンパク質の力場である AMBER と組み合わせ、2 面対角ポテンシャルに対するパラメータの再評価を行うことにより、全てのアミノ酸に対する CRK 力場のパラメータを決めた。更に、この CRK 分極力場の振る舞いを調べるため、分子内の電場環境が異なる線形のアラニン テトラ及び環状のペンタ ペプチドについて分子動力学計算を行い、各原子上での電荷の揺らぎを調べると共に、赤外スペクトルを求め、それに対するユニット間の相互作用や溶媒和の影響について考察を行った。特に、N-H の変角振動に由来するアミド V モードは、テトラとペンタペプチドの間でスペクトル強度の増加の仕方に大きな違いがあることが分かった。

最後に、申請者は、本研究で開発した CRK 力場を用いて Met-enkephalin の自由エネルギー一面に対する電荷分極の効果を調べた。まず、このタンパク質についての安定なコンフォメーションについて構造の最適化を行い、従来の力場モデルによるものに比べて良い結果を与えることを示した。更に、分子動力学計算を行い、結果、末端間の距離を座標とした自由エネルギー曲線の形状が電荷分極により、実験結果と整合的なものになることが明らかになった。

(論文審査の結果の要旨)

溶液やタンパク質などの多体系の統計的性質やダイナミックスを調べるうえで分子動力学計算は重要な研究手段となっている。しかし、得られる結果の信頼性は用いられた分子力場の質に大きく依存し、現在においても信頼度の高い分子力場の開発は重要な課題となっている。従来、多くの分子力場において、分子の電子密度はその置かれた電場環境に依存しないとする固定電荷モデルが用いられてきたが、近年、タンパク質などの異方的な電場環境の下での基質分子やタンパク質そのものの電荷分極の重要性が認識されるようになってきており、電荷の分極を記述することができる分極力場の開発が必要とされている。申請者は、Charge Response Kernel (CRK)法と呼ばれる分極モデルに着目し、電子相関を考慮に入れた電子状態計算法を用いて CRK 行列要素を求める方法を開発するとともに、それを用いてタンパク質の電荷分極を記述する方法を考案している。更に、分子動力学計算により液体及びタンパク質系における電荷分極の効果を調べている。

申請者は、先ず、分子の動的電子相関エネルギーを見積もる標準的な方法である Moller-Plesset 2 次摂動論 (MP2) に対する電荷および CRK 行列要素を精度良く求める方法の開発を行い、次に、MP2-CRK モデルを非プロトン性有機溶媒であるアセトニトリル、ジクロロメタン、アセトンに対して適用し、分子動力学計算により、系の双極子モーメント及び分極率の時間相関関数を求めることにより、低周波数領域における赤外とラマンスペクトルの形状を求めている。結果、この三つの系において、分子の双極子モーメントは液体状態では、電荷分極の影響で増大し、そのことを考慮に入れることによって初めて実験結果を説明できることが明らかとなり、また、アセトンのラマンスペクトルの計算結果は、実験によるスペクトルの形状を良く再現することを示している。

次に、申請者は、タンパク質への応用を視野に入れた CRK 分極モデルの開発を行っている。タンパク質中の原子上の電荷は、タンパク質を取り囲む水分子からの電場だけではなく、アミノ酸間の水素結合の生成によって、変化すると考えられる。この効果を取り入れるため、申請者は、従来の CRK モデルの拡張を行っている。即ち、タンパク質を構成するアミノ酸ユニット毎に CRK 行列を決め、それを組み合わせることによりタンパク質全体の CRK 行列を決める方法を開発し、これによりタンパク質のコンフォメーションに大きく依存する分子内水素結合による電荷の分極効果を分子間相互作用と同様の形式で取り扱うことを可能としている。申請者は、次に、標準的なタンパク質の力場である AMBER 力場と組み合わせ、2 面対角ポテンシャルに対するパラメータの再評価を行うことにより、全てのアミノ酸に対する CRK 力場のパラメータを決めている。更に、この CRK 分極力場の振る舞いを調べるため、分子内の電場環境が異なる線形のアラニンテトラ及び環状のペントペプチドについて分子動力学計算を行い、各原子上での電荷の揺らぎを調べると共に、赤外スペクトルを求め、それに対するユニット間の相互作用や溶媒和の影響について考察を行っている。

最後に、申請者は、ここで開発した CRK 力場を用いて Met-enkephalin の自由エネルギー面に対する電荷分極の効果を調べ、結果、末端間の距離を座標とした自由エネルギー曲線の形状が電荷分極により、実験結果と整合的なものになることが明らかにしている。

以上、申請者の研究は、タンパク質系の分子動力学計算に適用可能な分極力場を開発すると共に、赤外やラマンスペクトルに対する電子分極効果の重要性を明確に示したものと高く評価できる。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。