

論文内容の要旨

博士論文題目

計算機シミュレーションを用いた分子の安定性に関する研究

— 統計力学に基づく水和安定性と量子化学に基づく遷移状態の安定性の評価 —

氏名 及川 雅隆

(論文内容の要旨)

近年、実験では観察が困難な詳細な分子の挙動を知るために、計算機シミュレーションが重要な役割を果たすようになってきた。本論文では、生体分子中の水和安定性の問題、および、化学反応遷移状態における分子の安定性の問題について、それぞれ、統計力学と量子化学に基づく計算機シミュレーションを用いて解析を行う手法について示す。

第1の問題は、タンパク質非極性キャビティ内部における水分子の安定性についてである。タンパク質非極性キャビティ内部に水分子が安定に存在するか否かについて、これまで相反する実験結果が報告されている。この問題に対して、統計力学に基づく分子動力学計算と熱力学的積分法を用いることで、キャビティ内部に水分子を挿入することにもなう自由エネルギー変化を見積もり、熱力学的な観点で解析を行った。これまでの研究により、非極性キャビティのサイズが大きいほど安定に水分子が存在する可能性が高いことが示唆されているため、キャビティサイズが最大級のタンパク質である IL-1 β 、AvrPphB、trp repressor、hemoglobin の4つについて解析を行った。計算結果は、全ての場合について、キャビティが水和している状態は不安定であることを示した。キャビティサイズが小さい場合は安定に水和する可能性が低いと考えられるため、本研究の結果は、一般のタンパク質の非極性キャビティが水和しにくいことを示唆する。さらに、シミュレーション中の分子構造を観察すると、水和した非極性キャビティは崩れやすく、キャビティ表面が極性に転じやすいことがわかった。このことは、なぜ、大きなサイズの非極性キャビティが稀にしか存在しないかを説明すると考えられる。

第2の問題は、化学反応における立体選択性に関してである。分子 Acutifolone A の二量化 Diels-Alder 反応は、反応生成物として可能性のある8つの分子が同率で生成されるわけではなく、立体選択性があることが知られているが、この立体選択性の原理を実験で解析することは困難である。この問題に対して、量子化学計算を用いることで、8つの遷移状態構造の安定性を評価した結果、反応は最も安定な遷移状態を経て進んでおり、主に立体障害によって立体選択性が決まっていることがわかった。

このように、計算機シミュレーションを用いることにより、実験では観察困難な知見を得ることができた。このような結果は、生体高分子の構造安定性や反応選択性の理解に役立つと考えられる。

(論文審査結果の要旨)

本論文では、タンパク質非極性キャビティ内部における水和安定性の問題と、化学反応の立体選択性の問題に対して、計算機シミュレーションに基づいて解析について論じている。本論文の主な成果は以下に要約される。

1. タンパク質非極性キャビティ内部における水和については、これまで相反する実験報告がなされていた。この論文では、非極性キャビティの水和の可能性を、分子動力学法を用いた自由エネルギー計算に基づいて定量的に検証している。その結果、サイズが最大級の非極性キャビティをもつ IL-1 β 、AvrPphB、trp repressor、hemoglobin は、いずれもキャビティが水和している状態は不安定であるという計算結果から、一般のタンパク質非極性キャビティについても、キャビティ内部で安定な水和が実現する可能性は低いと結論づけている。また、大きなサイズの非極性キャビティが稀にしか存在しない理由は、水和した状態の非極性キャビティが崩れやすく、キャビティの性質が容易に極性に变化するためと考察している。この論文では、これまで議論のあった非極性キャビティの水和について、計算機シミュレーションを用いて安定性を定量的に議論しており、非極性キャビティの性質の理解、さらにはタンパク質の構造安定性の理解を目指す上での貢献は大きいと考えられる。
2. 分子 Acutifolone A の Diels-Alder 二量化反応における生成物の立体選択性の問題について、量子化学に基づいて解析している。反応生成物として可能な 8 つの構造異性体について、それぞれの活性化エネルギーの評価を行ったところ、計算された活性化エネルギーの値が最も低い構造を遷移状態として反応が進むとすると、反応実験で得られた生成物をうまく説明できるとしている。また、遷移状態における原子構造を調べることで、反応の立体選択性が主に立体障害によって決まっているとしている。この論文では、実験では観察困難な遷移状態の安定性を計算機で見積もることで化学反応のメカニズムを提案することに成功しており、その意義は高いと考えられる。

以上のように、この論文は、実験による直接の観察が困難な分子の安定性に関する問題に対して、計算機シミュレーションを用いることで有用な知見を得ることに成功しており、タンパク質の構造安定性や化学反応のメカニズムの理解について十分な貢献を認めることができる。計算機科学に基づく理論生物学への貢献が少なからずと判断され、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。