

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Elucidation of functionally important dynamics and structural changes of the E. coli maltose transporter by all-atom molecular dynamics simulations
著者(和文)	Hsu Wei-Lin
Author(English)	Wei-Lin Hsu
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10330号, 授与年月日:2016年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:櫻井 実,田口 英樹,上野 隆史,藤井 正明,大谷 弘之
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10330号, Conferred date:2016/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		WeiLin Hsu	
論文審査 審査員		氏名		職名		氏名	職名
	主査	櫻井実		教授		大谷弘之	准教授
	審査員	上野隆史		教授	審査員		
		田口英樹		教授			
藤井正明			教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Elucidation of functionally important dynamics and structural changes of the *E. coli* maltose transporter by all-atom molecular dynamics simulations」と題し英文で書かれ、5章より構成されている。

第1章「Introduction」では、本研究の背景、目的及び意義について述べている。

第2章「Analysis of the free energy landscape for the opening-closing dynamics of the maltose transporter ATPase MalK₂」では、マルトーストランスポーターのヌクレオチド結合ドメインである MalK₂ に conventional molecular dynamics (cMD) 計算と accelerated MD (aMD) 計算を適用し、ATP の結合によって誘導されるドメイン運動を解析している。その結果、セミオープン状態の MalK₂ に ATP が2分子結合すると、二量体化が起こることを見出している。さらに、この過程の自由エネルギー地形を解析することにより、この二量体化は2つの ATP 結合ポケットに関し非対称な経路に沿って進むこと、及び induced-fit model にしたがうドメイン運動であることを明らかにしている。

第3章「Molecular dynamics investigation of the full maltose transporter with and without the maltose binding protein MalE」では、MalK₂ に加え、膜貫通ドメインに相当する MalFG、さらに基質をリクルートする役割をする MalE を含むトランスポーターの全構造をリン脂質二重膜に埋め込んだ系の cMD 計算を行っている。その結果、オープン状態の MalK₂ に ATP が結合するだけではセミオープン状態で停止してしまい二量体化は完結しないが、マルトースと結合した MalE が細胞外側の MalF-P₂ 領域に結合すると二量体化が完結することを明らかにしている。すなわち、細胞外側に存在する MalE ドメインと細胞質内に存在する MalK₂ ドメインとの間のアロステリックコミュニケーションが基質輸送運動を誘起していることを明らかにしている。

第4章「ATP hydrolysis mechanism of the maltose transporter explored by QM/MM metadynamics simulation」では、MalK₂ に ATP が結合した状態に対し QM/MM モデルを構築し metadynamics 計算を実行することにより、ATP 加水分解反応の自由エネルギー曲面を得ている。その結果、この加水分解反応は Glu159 が一般塩基として近傍の水分子 (lytic water) からプロトンを引き抜くことにより開始され、反応の律速段階は P_γ と O_{βγ} の間の結合開裂であることを明らかにしている。言い換えると、1分子の水が関与する一般塩基触媒反応であり、反応の進行は "dissociation model" にしたがうことを明らかにしている。さらに、反応後に生成したプロトンに関して、2つの移動経路があることを見出し、加水分解生成物が安定化されるメカニズムを明らかにしている。

第5章「Conclusion」では、本研究の結論と意義をまとめ、最後に今後の展望について述べている。

これを要するに、本論文は、マルトーストランスポーターの機能発現の鍵を握る分子ダイナミクス、立体構造変化および電子状態を高い精度で明らかにしており、今後 ABC トランスポーター一般の機能解明および関係する創薬等へ多大に貢献することが期待され、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (工学) の学位論文として十分価値のあるものと認められる。