

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Computational Study of Candida antarctica Lipase B: Lid Dynamics and Substrate Binding
著者(和文)	WIJAYATegar Nurwahyu
Author(English)	Tegar Nurwahyu Wijaya
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12840号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:北尾 彰朗,石井 佳誉,伊藤 武彦,上野 隆史,金原 数
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12840号, Conferred date:2024/9/20, 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

(博士課程)

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		Tegar Nurwahyu Wijaya	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	北尾 彰朗		教授	審査員	金原 数	教授
	審査員	石井 佳誉		教授			
		伊藤 武彦		教授			
		上野 隆史		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Computational Study of <i>Candida antarctica</i> Lipase B: Lid Dynamics and Substrate Binding」と題し、大規模な計算機シミュレーションを用いて、汎用性が高く化学合成やバイオディーゼル生産などの様々な用途に用いられている <i>Candida antarctica</i> 由来のリパーゼ B (CALB) の活性化メカニズムを異なる環境で調べるとともに、CALB と基質の複合体立体構造を予測し、相互作用を解明したもので、全 4 章より構成されている。 第一章「INTRODUCTION」では、最初に、知られている CALB の機能とその応用の概要、3 次元立体構造とその特徴、特に結合部位・活性部位について述べており、特に基質の結合に関わるリッド部位の開閉運動について説明している。CALB の基質となるモノグリセリド・ジグリセリド・トリグリセリドのうち、トリグリセリドの酵素活性が低い、一方で CALB のターゲットとなる植物油脂にはトリグリセリドの含まれている量が多いので、酵素活性を向上させる界面効果について詳しく調べることの重要性が説明されている。また最後に本論文では分子動力学シミュレーション (MD)、並列カスケード選択分子動力学 (PaCS-MD) とマルコフ状態モデル (MSM) を用いた界面効果の研究、および CALB と基質の複合体立体構造を予測することが説明されている。 第二章「METHODS」では、研究全体の方針、基質や界面を作る分子として用いられるトリカプリリンをシミュレーションする際に必要なパラメータの決定方法、水和した CALB および水とトリカプリリン溶液との界面に存在する CALB という 2 つの状態のシミュレーションを行うための初期構造の生成方法、PaCS-MD と MSM の説明、複合体構造の予測方法が述べられている。 第三章「RESULTS AND DISCUSSIONS」では、最初に、決定されたトリカプリリンのモデルのパラメータについて述べられている。次に MD を用いた水中と界面それぞれでの CALB の平衡化の結果について説明されている。また 2 つの状態それぞれについて MD 中でのリッド部位の開閉運動についての結果が示されている。そのあと、PaCS-MD を用いてより詳細に開閉運動を調べる立体構造サンプリングを行い、当初の予想通り MD よりもはるかに広い空間を調べることができていることが明らかにされている。MSM を用いてこのデータを解析し、CALB の構造変化に関する自由エネルギー地形を調べたところ、CALB は水中では Close 構造を取りやすいのに対して、界面では Semi-open 構造を取りやすいということが明らかになり、また遷移状態理論から構造変化に要する時間や構造変化のパスウェイが示された。この構造変化に寄与する水素結合相互作用についても明らかにされた。これらのことから、界面では Semi-open 構造を安定化することで基質の結合を容易にし、構造活性を上げているであろうと結論付けている。更に第三章の後半では、分子ドッキングと MD を用いた CALB とトリカプリリンの複合体立体構造について述べられている。まず PaCS-MD によって様々な異なる立体構造が得られているので、それらの構造クラスタリングを行い、代表構造が選択されている。さらにそれぞれの代表構造に関して分子ドッキングを行ない、大量の複合体候補構造を生成したことが説明されている。その後ドッキングスコアと活性部位と基質との距離という 2 つの指標を用いてそれぞれ 10 種類の尤もらしい複合体構造を選び、すべてについて MD 計算を行ってその安定性を調べた。その結果、2 つの最適な複合体モデルが得られた。これらの解析からは、基質はまず Semi-open 構造に弱く結合し、そのあと 2 段階の変化を経て反応可能なポーズをとることも示唆された。さらに複合体形成時にはトリカプリリンの中央のエステル結合が活性部位に結合するよりも、末端のエステル結合が結合する可能性が高いことが示された。 第四章「CONCLUSIONS」では、シミュレーションによって CALB に対する界面効果がリッド部位の Semi-open 構造の安定化によってもたらされることが明らかになり、また酵素反応の際に形成されると思われる有力な複合体構造が得られたと論じている。 以上を要するに、本論文は CALB の酵素活性を向上させる界面効果を明らかにし、CALB と基質の複合体構造を予測することで酵素反応メカニズムの解明に寄与したものであり、理学的に貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。