




論文審査結果の要旨

報告番号	甲創第16号	氏名	馬島彬
審査委員	主査	小暮健太郎	
	副査	田中香治	
	副査	奥平 程一郎	

学位論文題目

分子科学計算を用いた自由エネルギー変化の線形表現による酵素触媒反応の研究：
Trypsin の Michaelis-Menten 複合体形成および速度論的過程の詳細解析

審査結果の要旨

著者は、分子科学計算・シミュレーションを活用した新しい定量的構造活性相関(QSAR)解析法 (Linear Expression by Representative Energy terms (LERE)-QSAR 解析) 等を、酵素 trypsin とその基質であるパラ置換馬尿酸フェニルエステルとの触媒反応に応用し、酵素触媒反応機構について原子・電子レベルで詳細な知見を得た。まず、古典力学-量子化学計算 hybrid 法によって、アシル化における律速段階を明らかにし、触媒の活性部位におけるプロトン移動が単一プロトン移動の機構に従うことを明らかにした。次に、LERE-QSAR 解析によって、上記触媒反応における酵素-基質複合体形成過程およびこれに引き続く速度論的過程 (アシル化過程) の自由エネルギー変化を、それぞれ高い精度で良好に再現した。最後に、非経験的フラグメント分子軌道法による電子的な相互作用エネルギーの各アミノ酸残基への分割解析により、基質への安定化の寄与が顕著なアミノ酸残基を特定した。また、以上の解析結果をもとに、古典 QSAR 解析の記述子 (Hammett σ) に対して定量的な解釈を与えた。本研究は、新規 QSAR 解析である LERE-QSAR 解析を結合後の化学反応を伴う基質-タンパク質系に初めて適用したものであり、酵素-触媒反応を理解するための新たな論理的方法論の一つとなるものと期待できる。以上により、本論文は博士論文として適当と認めた。