

VII-7 生命物理グループ

准教授 館野 賢

大学院生 (5名)

当グループは、「生体機能情報分子システムによる重要な生体反応における分子構造および電子構造のダイナミクスの解明」を目的に、研究を推進している。そのために、物理学における基本原理に基づき、生体機能分子システムの電子構造・分子構造を正確に記述し、生物学的に重要な反応機構を詳細に解析して、その理論を構築する。こうした研究を高精度に実現するためには、解析対象を省略することなく、高度に複雑かつ巨大な生体分子システムをリアルなまま、「まるごと」理論的に解析することが重要である。

こうした解析を組織的かつ緻密に推進するためには、大規模計算（計算科学）が必要となる場面も多く、計算科学研究センタなどと連携し、超高速・超並列コンピュータを駆使して、以上の課題に臨む。様々な解析技術を集中的に駆使することによって、重要な生物機能を担う生体機能情報分子システムのダイナミクスを解明し、以って生物機能の実体を原理的に明らかにすることが、当研究グループの基本方針である。これにより、ひいては複雑な生体システムに内在する法則性を解明し、生命科学におけるゲノムワイドな、現実かつ実際の諸課題へと、広くそれらの知見を応用することを目指して研究を推進する。

概要

本年度は特に、超並列コンピュータ上で昨年度に開発した「量子力学 (QM) 計算と古典理論 (MM) 計算を融合させるインターフェース・システム」を用いて、「ハイブリッド QM/MM 分子動力学 (MD) 計算」を実現した。本システムにおいては、QM 計算部分に全電子 *ab initio* DFT 計算を採用し、電子構造のダイナミクスに基づいて生体反応を正確に解析するために、目下これは最先端の計算手法である[5]。この計算技術を、「タンパク質・RNA」複合体による生体反応（加水分解反応）に応用したところ、従来、タンパク質酵素による触媒反応であると考えられてきた反応が、実際には RNA (transfer RNA) によって駆動されたりボザイム (RNA 酵素) 反応であり、まったく新しい反応機構を有することが明らかになった。

さらにこの反応は、RNA のみならずタンパク質部分も同時に触媒作用に直接関与し、リボザイム/タンパク質からなるハイブリッド触媒であることが、QM/MM MD シミュレーションにより初めて明らかになった。そこで我々はこれを「ハイブリッド・リボザイム/タンパク質触媒」と名付けた。この反応機構は、ほぼ同時に、かつ独立に、ロシアの研究グル

ープ (Tukalo ら) によって実験的な検証がなされ証明された。さらにこの研究成果は、生命の起源・生命進化の理論にも大きな影響を与えるものであり、今後はその側面からの研究も推進する予定にある。

このように実験に先駆けて、生物物理学・生命科学における新しい重要な「事実」を理論計算が導いた例は、これまでにわずかしかない。特に日本の生物物理学においては一層、そうした傾向が強い。本年度のこれらの研究成果は、量子計算を単に形式的に適用するだけでは到底得られないものである。Structural Informatics 解析技術の開発、構造生物学(理論)の応用、さらには計算物理学などに渡る関連領域を、生体高分子の反応と構造の構築原理の解明に、統合・融合することによって初めて得られたものである。今後の精密な生物物理学の創出に向けた方向性を明示するものでもあり、我々はこれを「量子構造生物学」の創出として、広く提唱しているところである。またその結果として、現在多くの重要な共同研究へと発展しつつある。

【1】新しい酵素「ハイブリッド・リボザイム/タンパク質触媒」の発見とその反応機構 [文献 1, 5]

タンパク質などの生体機能高分子の場合には、サイズが巨大であることから、その化学反応(酵素反応や電子・プロトン移動など)を正確に解析するには、大規模な計算が必要となる。そのため、生体分子を以下のような領域に分けて計算する方法(図1)が、現在、国際的にも非常に注目されている。すなわち、

1) 電子構造を含めて化学反応を取り扱う量子力学(QM)計算部分:

非常に大きな計算量のため、小さな領域をカバー

2) 化学反応に直接には関係しない領域に適用する古典理論(MM)計算部分:

比較的小さな計算量のため、広い領域をカバー

本年度は、このシステムをさらに分子動力学(MD)計算と組み合わせて用いることにより、分子構造と電子構造のダイナミクスを同時に解析する研究を推進した。これまでは、QM部分にCPMDが用いられるケースが多かったが、今後は全電子 *ab initio* DFT 計算を用いた解析システムが、(目的に応じて使い分けられながらも)その主流を形成していくであろう。これは、計算パフォーマンスの不利を超えて、その計算精度を追及する理由によるものである。

したがって、後者の「全電子 *ab initio* DFT 計算」と組み合わせたハイブリッド QM/MM MD シミュレーションは、生体反応機構の詳細を高精度に解析する目的において、現在最先端

の計算技術といえるものであり、この解析手法の応用が、今後の生物物理学理論の発展のひとつの鍵を握っているといえる。そのためには、前述のように、Structural Informatics における技術開発もまた同時に不可欠であることを意味する。

Gamess ... QM calculation (all electron based HF/DFT hybrid method)

Amber ... MM & MD calculation

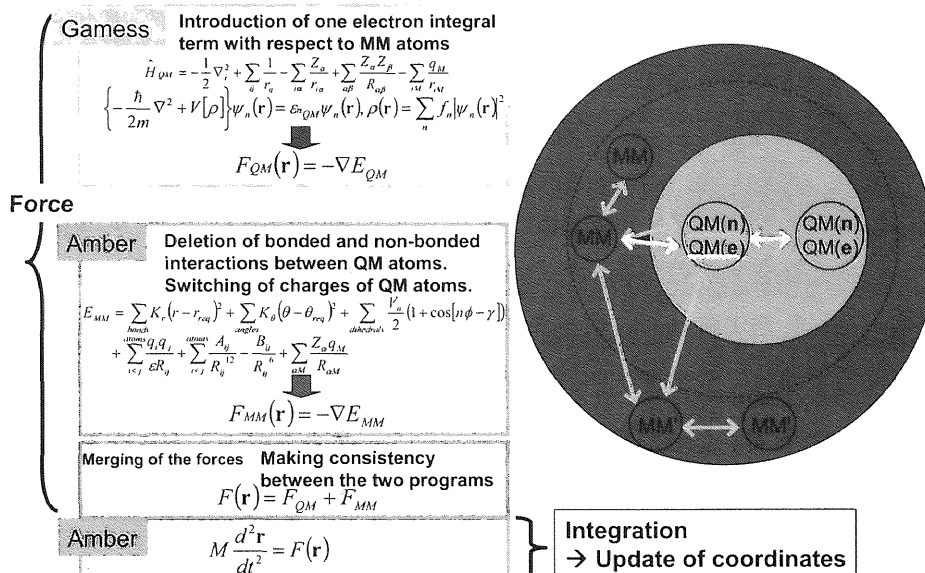


図1 QM/MM ハイブリッド・インターフェースプログラムの役割

こうした全電子 *ab initio* DFT 計算と組み合わせて、ハイブリッド QM/MM MD 計算を生物物理学へ応用した研究は、国際的にみても最先端の成果である。中でも以下のケースは特に重要であり、RNA 分子とタンパク質酵素の巨大な複合体が行う酵素反応機構の解析である。しかしこれを実現するためには、上記のハイブリッド QM/MM MD 計算システムだけでは、十分ではなかった。なぜなら、量子シミュレーションなどを実行するためには、高精度の計算モデルが不可欠である一方で、X 線結晶構造解析などによって実験的に得られた生体高分子の立体構造には、反応に必須の分子種に関する情報が欠如している場合や、技術的な制限により立体構造に誤謬を含む場合さえもあるからである。そのため、前述のコンピュータ・シミュレーションを高精度に実行するためには、これらの技術的な問題点も克服することが必須である場合が多い。

例えば、水分子自体が反応に寄与する系では、溶媒水分子の位置が実験的に観測できな

い場合、その配置情報を理論的に予測することが必須となる。また、触媒反応の対象となる分子（基質とよばれる）を酵素と混ぜた場合には、実際に反応が生じるわけであるから、酵素・基質複合体の結晶を実験的に得ることは原則的にできない。仮に基質を含む結晶を何らかの方法によって得ることができたとしても（酵素単体で結晶を作成した後に、基質分子を結晶にしみこませるなど。Soakingと呼ばれる）、結晶内部での酵素反応等によって実験データの質が深刻に低下する場合も多い。したがって、反応の対象となる基質と酵素との複合体の立体構造を得ることは、多くの場合に困難となる（そこで本来の基質の代わりに、反応は起こさずに結合のみ生じる「阻害剤」を使用して、結晶構造解析を行う場合が非常に多い）。

このように生体高分子の反応機構を解明するためには、実験上の様々な技術的限界が、現在もなお数多く存在するのが実情である。そこで本研究では、生命科学的に重要な系でありながら、こうした実験的な技術上の困難を回避することのできない系に対しても、その限界を理論的に補い、生体分子の立体構造を計算科学的に高精度に再構築するための理論手法の開発を試みた。そのために昨年度において、基質と酵素との分子間ドッキング・アルゴリズムを新たに開発し、これを用いて研究の対象となる複合体の計算モデルを構築した（図2；後述）。

従来の分子ドッキングシミュレーション計算アルゴリズムは、溶媒水分子を含めずに、しかも酵素の立体構造を固定して計算するのが通常であったが、我々はそれらの制約をすべて置き放ち、溶媒中のタンパク質に対して、そのダイナミカルな立体構造変化を導入した上で、分子ドッキングを初めて実現した。これを FSDD (Fully Solvated Dynamical Docking) 法と名づけた（昨年度の年報参照）。こうした計算手法は、医薬分子設計の領域ではしのぎを削って開発が行われている課題であり、今後はそうした分野のみならず、本研究における量子デザインのステップにおいても、広く応用が期待される、重要な解析手法である。

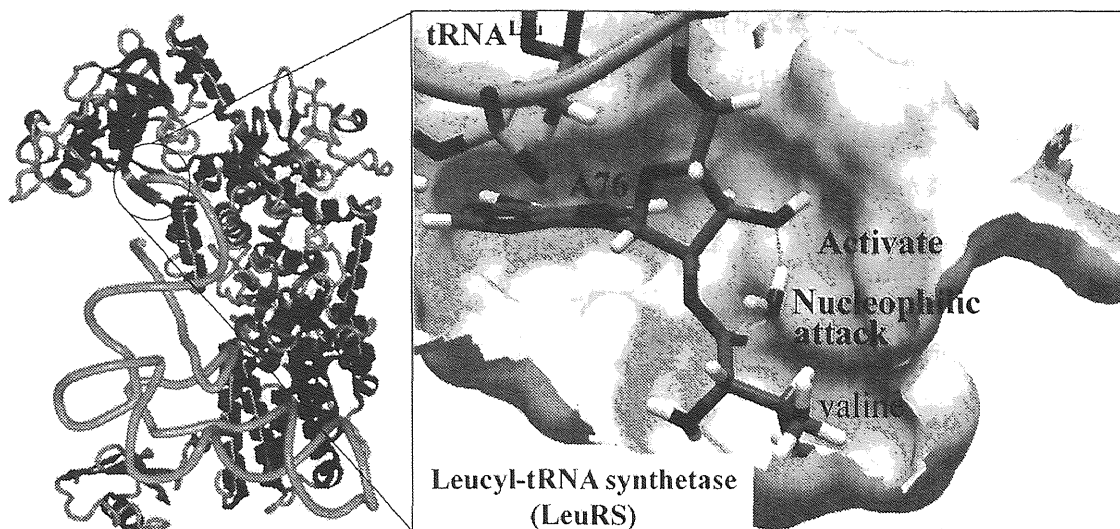


図2 ハイブリッドQM/MM MD計算の対象となったRNA・タンパク質複合体の立体構造

(左図) ロイシル tRNA 合成酵素 (LeuRS) と、その基質として作用する tRNA^{Leu}、および tRNA^{Leu} に結合したアミノ酸 (バリン) の立体構造。溶媒水分子等を含め、全体として約 165,000 個の原子よりなる系である。

(右図) 活性部位の拡大図。さらにこれらの周囲には、溶媒水分子等も存在する。

以上のようにして構築した精密な計算モデルは、ロイシル tRNA 合成酵素 (LeuRS) と、その基質として作用する tRNA^{Leu}、およびその tRNA^{Leu} に結合したアミノ酸とからなる (図 2 参照)。ここで LeuRS (分子量~120,000) は、tRNA (分子量~15,000) と複合体を形成し、本来はその 3'末端に特定のアミノ酸分子を正確に結合させる生物機能を有する酵素である。しかし、互いによく似たアミノ酸分子を認識する際には、その識別が誤る場合もあり、LeuRS 自身がそれを校正・編集する (= 誤ったアミノ酸分子を加水分解する) 機能をも有している。これは校正反応 (エディティング反応: Editing Reaction) とよばれ、あらゆる生物において遺伝情報の発現……すなわち、すべてのタンパク質の生合成……に不可欠な、極めて重要な反応である。

そこで、LeuRS による校正反応 (エディティング反応) の機構を解明するために、前ページの計算モデル (原子数~165,000 個) に対して、ハイブリッド QM/MM MD 計算を実行した。本研究では、考え得る 4 つの反応スキームすべてについて、QM/MM MD 計算を実行し、LeuRS によるエディティング反応における反応経路を解析した。酵素反応機構の解析では、用いる初期構造の十分な検討と適切な反応座標の設定とが、非常に重要である。以上の解析の結果、エネルギー障壁が最も低い最適な反応スキームを見出した。この反応経

路 (図3) の特徴は、基質部位 (tRNA^{Leu} における 76 位のアデノシン A76 およびバリン) が有するリボースのヒドロキシル基 ($3'\text{-OH}$) が、求核剤を活性化する点にある (図2)。これはすなわち、 tRNA 自身が反応を駆動することを意味する。したがってこの反応は、誤ったアミノ酸が結合した tRNA^{Leu} (バリル- tRNA^{Leu}) が、触媒機能を有する RNA すなわち “リボザイム” であることを意味する。

しかしながら、 tRNA^{Leu} がまったく単独で酵素反応を行うわけではない。反応の開始、つまり求核剤がカルボニル炭素に接近するためには、保存されたアミノ酸であるスレオニンが、求核剤の “通り道” を開く役割をしていることも明らかになった。すなわち、バリル- tRNA^{Leu} によるリボザイム反応は、タンパク質の助けを借りてその活性を向上させているといえる。さらにこのリボザイム反応では、遷移状態のエネルギーを低下させるのに、LeuRS のアミノ酸が関与していることもわかった。このように、LeuRS・バリル- tRNA^{Leu} 複合体によるエディティング反応は、リボザイムとタンパク質が共同で作用する “ハイブリッド触媒” による反応であることが明らかになった。

これまで様々なリボザイムが発見され、その反応メカニズムによって幾つかのクラスに分類されている。本研究において見出したバリル- tRNA^{Leu} は、(1) 水分子が求核剤として作用する点、および (2) タンパク質が反応を直接に手助けする点において、従来のリボザイムとは異なることが示唆される。さらに、これまでの実験結果を統合すると、本研究において見出された新たなリボザイムのクラスは、LeuRS のみに留まらず、他のアミノシル tRNA 合成酵素である ValRS, IleRS, さらには、ThrRS, PheRS など、複数の酵素を含むことが明らかになった。

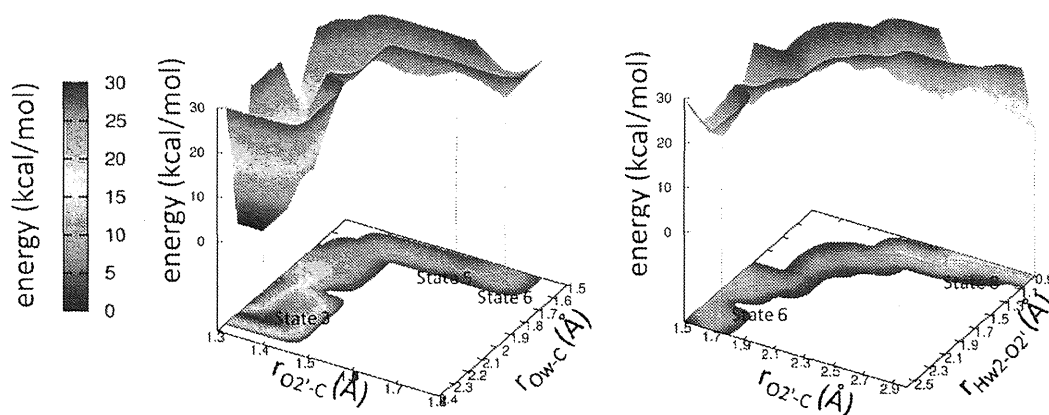


図3 エディティング反応におけるポテンシャルエネルギー面 (PES)

こうしたハイブリッド触媒の存在は、「生命の起源」や「遺伝暗号の起源」にも新たな考え方をもたらすものである。すなわち、「生命の起源」と考えられている RNA ワールド (リボザイムが生体触媒としての機能を担う) から、現在の RNP ワールド (主としてタンパク質が生体触媒としての機能を担う) への変遷を考えた場合、それら原始の生体分子の機能構造や反応機構の間に、大きなギャップのあることが、従来からの大きな問題であった。ハイブリッド触媒は、これらの溝を埋め、より連続的かつ統合的な生命進化の理論モデルを構築するために、不可欠の役割を果たすものと考えられる。

【2】生体 π 電子系に対する精密な有効ポテンシャル場の創出とその応用 [文献 4]

生体システムにおいて π 電子は、芳香環を有するアミノ酸やヘム・ビタミンなどの補因子等に広く見られ、生物機能に極めて重要な役割を果たしている。タンパク質の立体構造においては、アルギニン (Arg) やリジン (Lys) などの正に荷電したアミノ酸と、トリプトファン (Trp) やチロシン (Tyr) など、芳香環を有するアミノ酸との相互作用が頻繁にみられる。これらはカチオン- π 相互作用と呼ばれ、他の非共有結合性相互作用(ファンデルワールス相互作用や水素結合、疎水性相互作用など)と比べ極めて強く、分子認識や立体構造の安定化に大きく寄与していることがよく知られている。

生体内に多量に存在する金属カチオンである Na^+ や K^+ など、芳香環を有するアミノ酸とカチオン- π 相互作用を形成し、その安定化エネルギーはアミノ酸同士のそれと比べて非常に大きい。しかしこれらは、低分子量の化合物において見出されてきた結合様式であり、実際の生体高分子立体構造の中で、金属カチオン- π 複合体の存在が明らかになった例は、従来、極めて少なかった。このため、その生物機能における役割については、これまでほとんど不明であった。

最近、松村 (大阪大学) らが行った T1 リパーゼ (脂質分解作用を有する) に対する X 線結晶構造解析の結果、活性部位を構成するアミノ酸のひとつであるフェニルアラニン (Phe) の近傍に、球状の電子密度の存在することが明らかになった。松村らは、その電子密度が Na^+ イオンに相当すると考え、T1 リパーゼの活性部位に Phe 側鎖と Na^+ とのカチオン- π 相互作用が存在することを提案した (図 4)。しかし実験手法の限界から、その電子密度が水分子である可能性も否定しきれないのが実情であった。そこで本研究では、分子動力学 (MD) 計算により、その電子密度の実体が何であるかについて解析した。

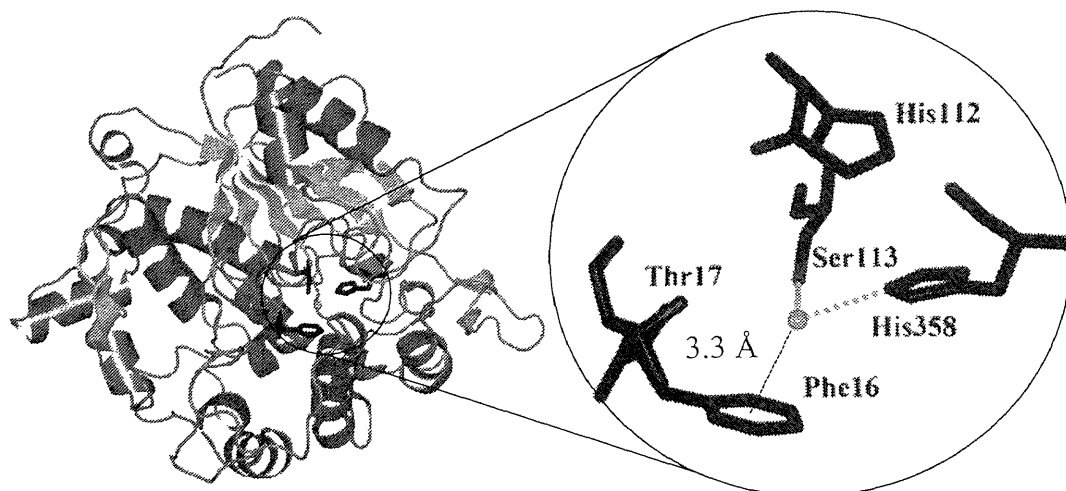


図4 T1 リパーゼの活性部位に存在する Na^+ -Phe 複合体

この立体構造は、大阪大学の松村らにより、X 線結晶構造解析によって解析され、その結果に基づき提案されたものであるが(2008 年)、 Na^+ イオンの代わりに、水分子である可能性も完全には否定できなかった。

そのためにまず、MD 計算に一般に用いられているエネルギー関数 (ff99 および ff02) の評価を行った。ここでポテンシャルの比較参照値としては、極めて高精度な量子力学計算法である CCSD(T) 法に対して、さらに基底関数のサイズに因る誤差を補正することにより、「完備な基底関数を構成して計算した場合のエネルギー値」を見積もることによって得られる値を採用した。その結果、ff99 および ff02 とともに、 Na^+ - π 結合に対しては先の比較参照値を全く再現し得ないことがわかった。特に ff99 における安定化エネルギーは、CCSD(T) による値の半分程度しか無かった (図 5 を参照)。実際、こうしたエネルギー関数を用いて MD 計算を実行すると、 Na^+ -Phe 複合体の立体構造が不安定になり、ひいては立体構造自体が壊れる結果となった。このように、これらのポテンシャル場においては、実験構造を全く再現しなかった。

そこで、この問題を真に解決するために有効な計算スキームの開発を試みた。そのために本研究では、芳香環近傍の空間をグリッドに分割し、原子核位置にその中心に有するガウス関数を用いて、各原子に与える電子の「密度関数」を定義し、これにより静電ポテンシャルを求めることによって、全エネルギーを CCSD(T) 法によるポテンシャル曲線に適合させるスキームを開発した。このスキームを用いてエネルギー関数を構成することにより、先の CCSD(T) 法と同等の計算精度で、しかし必要な計算時間は ff99 および ff02 とほぼ同じレベルにおいて、エネルギーを求められることがわかった (図 6)。この計算法を Grid-based

Energy Representation (GER) 法と名付けた。

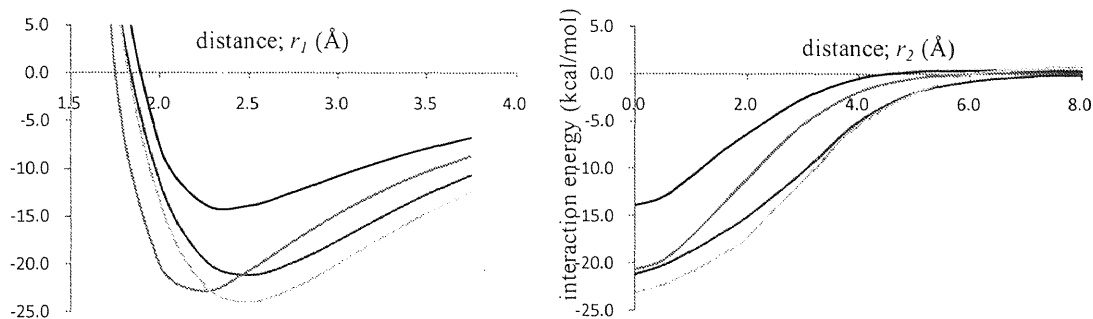


図5 様々な計算手法による, Na⁺-Phe 複合体のポテンシャル場

赤が CCSD(T)によって得られたポテンシャル・カーブ。これは「完備な基底関数を構成して計算した場合のエネルギー値」を見積もることによって得られたものである(いわば正解)。他の曲線は, ff99(青), ff02(緑), DFT(シアン)によって計算されたものであり, いずれも CCSD(T)の計算結果と十分に一致するものはない。

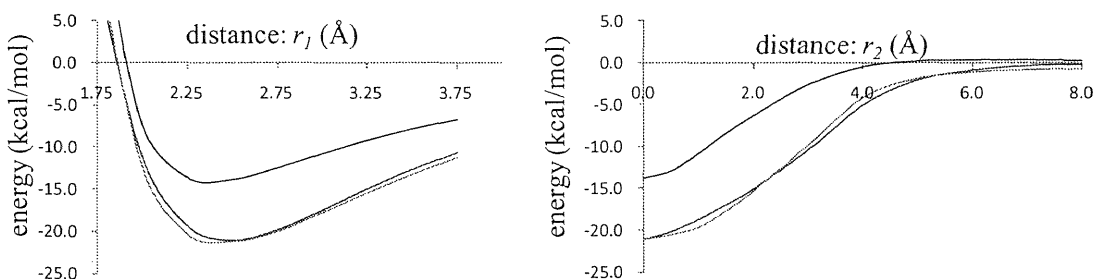


図6 Grid-based Energy Representation(GER)法によって得られたポテンシャル・カーブ(緑)。

青は ff99 による計算結果。

この GER 法を用いた MD 計算 (5 ns) では, Na⁺-Phe 相互作用様式は安定に保持され, その活性部位の立体構造は, 実験構造を安定に再現した。これより, T1 リパーゼにおける Na⁺-Phe 複合体の役割は, その非常に大きいエンタルピー利得によって, 活性部位の立体構造の安定化に寄与することが明らかになった。また, Phe に結合している Na⁺ は, 同時に セリン (Ser) やヒスチジン (His) とも結合している。ここで Phe は疎水性のアミノ酸であるのに対し, Ser および His は親水性のアミノ酸である。一般に, こうした性質の全く異

なるアミノ酸同士が安定な相互作用を形成することはできない。ところが、Na⁺ がこれら性質の異なるアミノ酸どうしを仲立ちすることにより、通常は実現不可能な、疎水的なアミノ酸と親水的なアミノ酸とからなる、極めて安定なタンパク質コア構造の形成を可能にしていることが明らかになった。これを本研究では、ナトリウム・ブリッジと名付けた。

また、ff99 を用いた MD 計算から明らかなように、Na⁺-Phe 間の安定化エネルギーが小さいと、Na⁺-Phe 結合は保持されない。これは、Na⁺-Phe 結合よりもさらに弱い 水-Phe 結合が安定に保持されないことを示唆している。実際、水-Phe 結合を仮定した MD 計算においては、実験構造を正確に再現しないことが明らかになった。したがって、X 線結晶構造解析で得られた、Phe 近傍の球状の電子密度は、水分子ではあり得ない。このようにして、T1 リパーゼの活性部位における電子密度の実体が Na⁺ イオンであり、Na⁺-Phe 結合によるタンパク質コア構造形成における役割が明らかになった。

以上、本年度の成果は、量子場および古典場の双方における原理・解析を適確に組み合わせることで、巨大な生体情報高分子による生物機能のしくみを、非常に重要な複数の系において解明することに成功した。今後はさらに、こうした方向性を飛躍的に発展させることが、新しい生物物理学分野を切り開くためにも重要である。

【3】研究業績

(1) 研究論文

- 1) Yohsuke Hagiwara, Osamu Nureki, and Masaru Tateno: Identification of the nucleophilic factors and the productive complex for the editing reaction by leucyl-tRNA synthetase: *FEBS Letters*, **583** (2009), 1901-08. (Cover)
- 2) Mauro Boero, Jiyoung Kang, Shin Tokumoto, and Masaru Tateno: A First-Principle Exploration of Heme *a* and Heme *a*₃ of the Bovine Cytochrome c Oxidase in Reduced and Oxidized Charge States: *J. Comp. Theor. Nanosci.*, **6** (2009), 2640-47.
- 3) Takehiro Ohta, Yohsuke Hagiwara, Jiyoung Kang, Keigo Nishikawa, Tetsunori Yamamoto, Hidemi Nagao, and Masaru Tateno: Evaluation of Electronic and Geometrical Properties of the Blue Copper Site in Fully Solvated Azurin by QM/MM Hybrid Calculations Using a New Interface Program Connecting QM and MM Engine: *J. Comp. Theor. Nanosci.*, **6** (2009), 2648-55. (Cover Image)

4) Yohsuke Hagiwara, Hiroyoshi Matsumura, and Masaru Tateno: Functional roles of a structural element involving $\text{Na}^+-\pi$ interactions in the catalytic site of T1 lipase revealed by molecular dynamics simulations: *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (2009), 16697-705.

5) Yohsuke Hagiwara, Martin J. Field, Osamu Nureki, and Masaru Tateno: Editing mechanism of aminoacyl-tRNA synthetases operates by a hybrid ribozyme/protein catalyst: *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010), 2751-58.

6) Yohsuke Hagiwara, Hiori Kino, and Masaru Tateno: Modulation of electronic structures of bases through DNA recognition of protein: *J. Phys.: Cond. Mat.*, **22** (2010), 152101. (Selected as "IOP select": Featured Article)

7) Yohsuke Hagiwara and Masaru Tateno: Recent advances in jointed quantum mechanics and molecular mechanics calculations of biological macromolecules: schemes and applications coupled to *ab initio* calculations: *J. Phys.: Cond. Mat.*, in press.

8) Mauro Boero and Masaru Tateno: Quantum-theoretical approaches to proteins and nucleic acids: in *The Oxford Handbook of Nanoscience and Technology, Volume I: Basic Aspects* (2010), pp.549-98.

(2) 学会発表 (主たるもの)

招待講演等

1) Masaru Tateno. Exploration of Mechanisms of Proton Transfer in Cytochrome c Oxidase Using First Principles Molecular Dynamics, International Workshop on Metalloprotein Functions, 2009年7月31日-8月1日, 兵庫.

2) Masaru Tateno. Computational investigations of mechanisms of enzymatic reactions of RNA-binding proteins, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009年10月30日-11月1日, 徳島.

3) Masaru Tateno. 生体超分子における生物機能発現機構の理論的解析, 特定領域研究「生体超分子構造」第6回公開シンポジウム, 2009年12月1日-12月2日, 大阪府.

国際会議等

4) Yohsuke Hagiwara, Hiroyoshi Matsumura, Masaru Tateno. Functional roles of a novel

structural element involving the Na^+ - π interaction present in the catalytic site of T1 lipase revealed by molecular dynamics simulations, Biophysical Society 54-th annual meeting, 2010年2月20日-24日, San Francisco, California

5) Yohsuke Hagiwara, Hiroyoshi Matsumura, Masaru Tateno. Development and applications of a novel QM/MM hybrid molecular dynamics calculation system on highly parallel supercomputer systems, Biophysical Society 54-th annual meeting, 2010年2月20日-24日, San Francisco, California

6) Mauro Boero, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno. Electronic and geometrical structures of hemes a/a_3 of the bovine cytochrome c oxidase in the fully-reduced and oxidized states revealed by ab initio calculations, Biophysical Society 54-th annual meeting, 2010年2月20日-24日, San Francisco, California

7) Sundaram Arulmozhiraja, Yohsuke Hagiwara, Takao Ohno, and Masaru Tateno. Theoretical identification of structural elements for stabilizing a cavity present in the entrails of the human aryl hydrocarbon receptor dioxin binding domain, Biophysical Society 54-th annual meeting, 2010年2月20日-24日, San Francisco, California

8) Mauro Boero, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno. Computational analysis of electronic structures of heme a/a_3 of the bovine cytochrome c oxidase in the reduced and oxidized states, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009年10月30日-11月1日, 徳島.

9) Keisuke Matsumoto, Riki Nakamura, Taku Mizukami, Hiroaki Saitou, Masaru Tateno, Kiyoshi Nishikawa, and Hidemi Nagao. Molecular dynamics study on thermodynamical stability of Oxidized Azurin – Reduced Cytochrome c_{551} complex, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009年10月30日-11月1日, 徳島.

10) Riki Nakamura, Keisuke Matsumoto, Hiroaki Saitou, Taku Mizukami, Masaru Tateno, Kiyoshi Nishikawa, and Hidemi Nagao. Stability of Azurin(II) – Cytochrome(II) Complex: An effect of Change of Hydration Structure, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009年10月30日-11月1日, 徳島.

11) Mauro Boero, Jiyoung Kang, Yohsuke Hagiwara, and Masaru Tateno. Computational analysis of interactions between the heme systems and the bovine cytochrome c oxidase in the

reduced and oxidized states, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009 年 10 月 21 日-24 日, 徳島.

12) Shigehide Kuroyanagi, Yohsuke Hagiwara, and Masaru Tateno. Novel channel of glutamine amidotransferase CAB for ammonia transport revealed by molecular dynamics simulations, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009 年 10 月 30 日-11 月 1 日, 徳島.

13) Sundaram Arulmozhiraja, Yohsuke Hagiwara, Takao Ohno, and Masaru Tateno. Structural modeling and dynamical properties of human aryl-hydrocarbon receptor dioxin binding domain, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009 年 10 月 30 日-11 月 1 日, 徳島.

14) Yohsuke Hagiwara, Osamu Nureki, and Masaru Tateno. Computational analyses of expression mechanisms of enzymatic functions in leucyl-tRNA synthetase, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009 年 10 月 30 日-11 月 1 日, 徳島.

15) Tatsunori Nishimura, and Masaru Tateno. A novel theoretical scheme to describe stimulus/response relationships of biochemical reaction networks, 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, 2009 年 10 月 30 日-11 月 1 日, 徳島.

国内学会等

16) Shigehide Kuroyanagi, Yohsuke Hagiwara, and Masaru Tateno. Computational analyses of ammonia transport mechanisms in GatCAB, 第 82 回日本生化学会大会, 2009 年 10 月 21 日-24 日, 神戸.

17) Yohsuke Hagiwara, Osamu Nureki, and Masaru Tateno. Computational analyses of enzymatic reaction mechanisms in leucyl-tRNA synthetase, 第 82 回日本生化学会大会, 2009 年 10 月 21 日-24 日, 神戸.

18) Sundaram Arulmozhiraja, Yohsuke Hagiwara, Takao Ohno, and Masaru Tateno. Structural modeling and dynamical properties of human aryl-hydrocarbon receptor dioxin binding domain, 第 82 回日本生化学会大会, 2009 年 10 月 21 日-24 日, 神戸.

19) Tatsunori Nishimura, and Masaru Tateno. Computational analyses of the MAPK signaling cascade exploiting a novel scheme to describe the steady state of biochemical reaction

networks, 第 82 回日本生化学会大会, 2009 年 10 月 21 日-24 日, 神戸.

20) Yohsuke Hagiwara, Osamu Nureki, and Masaru Tateno. Theoretical analyses of enzymatic reaction mechanisms in leucyl-tRNA synthetase, 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009 年 12 月 9 日-12 日, 横浜

21) Shigehide Kuroyanagi, Yohsuke Hagiwara, and Masaru Tateno. Unidirectional valved mechanism of ammonia transport in GatCAB, 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009 年 12 月 9 日-12 日, 横浜

22) Sundaram Arulmozhiraja, Yohsuke Hagiwara, Takao Ohno, and Masaru Tateno. Structural modeling and structural characterization of human aryl-hydrocarbon receptor dioxin binding domain, 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009 年 12 月 9 日-12 日, 横浜

23) Mauro Boero, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno. Theoretical analysis of electronic and geometrical structures of hemes a/a₃ modulated by the bovine cytochrome *c* oxidase in the reduced and oxidized states, 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009 年 12 月 9 日-12 日, 横浜

24) Tatsunori Nishimura, and Masaru Tateno. A novel computational scheme to optimize kinetic parameters based on experimental stimulus/response data of biochemical reaction networks, 第32回日本分子生物学会年会, 2009年12月9日-12日, 横浜

(3) その他の発表

プレスリリース

2010 年 2 月

「第 3 の酵素」を発見!

-- RNA とタンパク質による「ハイブリッド触媒」 ---

毎日新聞 (全国版), 読売新聞 (全国版), 朝日新聞 (全国版) 等, 多数のメディアにおいて広く紹介された。

学内サイト <http://www.tsukuba.ac.jp/public/press/100210press.pdf>