

**生物機能メカニズムの理論解析および
新規理論解析技術等の開発**

Theoretical studies of functional mechanisms based on
molecular and electronic structures of biological macromolecular systems

舘野 賢・姜 志始

Tateno, M. and Kang J.

本研究室では生物機能のメカニズムを、生体高分子の分子構造・立体構造、電子構造などに基づいて、理論的に解明することを目的に研究を展開している。同時に、こうした研究を推進するための新規理論および解析技術の開発とその実装を進め、スーパーコンピュータなどを駆使した大規模演算（High Performance Computing; HPC）によって、それらの応用の基盤を構築すると共に、従来は実現できなかった解析を、これらの新手法によって可能にするための統合的な技術開発を進めている。

こうした研究によって、生体高分子がどのようなアーキテクチャによって形成されているか、またそれらがどのような原理に基づいて実現されてきたか、などの課題を解明し、さらにそれらに基づいた応用を展開したいと考えている。また本年度はこれらに加えてさらに、ゲノム DNA などの多様な生命情報が有する意味を理解し、関連する多くの生物機能を統御する制御メカニズムを解明するための技術開発と応用を推進した。

例えば、ゲノムDNAと転写制御因子とのアフィニティについては、両者の物理的および化学的な相互作用メカニズムによって理解できるが、他方で転写因子が結合するゲノムDNA 内のサイトの分布（その位置と塩基配列の様相）は、物理的な原理によってのみ理解することはできない。それらは、生物学的な機能制御様式によって決定されているためである。実際、アフィニティの大きな結合モチーフが、ゲノムDNA内に多くの頻度で現れるとは限らず（自由エネルギーの利得と出現頻度が相関しない）、逆に比較的弱い結合モチーフが、比較的高頻度にゲノムDNA内に出現する場合も多い。

よって、こうした生物機能制御の実体（全ゲノム内の転写制御モチーフの配列と分布が、何によって規定されるのか？ など）は、物理的・化学的相互作用の解析・理解のみからは得られない。転写制御メカニズムは、連関する多くの生物機能が総体としてバランスされるべく、膨大な生物学的情報の統御メカニズムによって規定されていると考えられる。したがって、生物機能メカニズムの本質を理解するためには、個々の物理的・化学的実体（生体高分子間の相互作用ネットワーク・システム）に基づいて、それらを制御・統合する、より高次のレベルの情報学的な原理を理解することが不可欠である。

こうした生体システム統御メカニズムの理解無しに、発生・分化や細胞のReprogrammingなどの生体システム・細胞システム全体の状態を直接に左右する生物機能等の本質を理解することは不可能である。すなわち生物機能の本質は、個々の生体高分子が有する機能（物理的・化学的側面）のみならず、多くの生体高分子による相互作用ネットワーク・システムによるそれらの制御・統御（生命情報の統合と応答）にあるとよい。

したがって、「生物機能の物理的および化学的メカニズム」と、それらの「統御のキーとなる生命情報の意味」の両面を統合的に理解し得たときに始めて、生命機能の本質的な理解を導くことができる。これによって同時に、（物理的に規定され得る）無生物系とは異なる、真に生命に特有な機能制御メカニズムおよびその法則性の発見が導かれるものと期待される。

こうした生命システム情報の制御・統合に基づく、生物機能メカニズムの真の理解を得るために我々は、転写因子結合モチーフをゲノムDNA塩基配列内に高精度に同定するための新しい解析システム（MODIC）の開発から出発し、最近その解析精度が国際的にも最善のものであることを示した（24年度の年報等を参照）。本年度はこれを元に、1) 生体高分子間の物理的および化学的相互作用メカニズムの解析と共に、2) ゲノムDNAを中心とした多様な生命情報の情報学的な解読の両方の側面から、生物機能メカニズムの統合的な理論研究を推進した。

これは以下のようにさらに具体的に言い換えることができる。すなわち、1) 生体高分子の電子構造およびそのダイナミクス（生体反応メカニズム等）から出発して、それらの分子内部の複数の機能部位の間の動的なコミュニケーション・ネットワークのメカニズムの理解（23 および 24 年度の年報等を参照）を導くと共に、2) 多くの生体高分子の間の相互作用ネットワーク・システムの構成とその統御メカニズムを、1) の成果も基礎に、生命情報の統御メカニズムとして、情報学的かつ統合的に理解しようとする試みである。

後者には、全ゲノム DNA を中心とした転写制御ネットワーク・システムや細胞情報伝達ネットワーク・システム等における機能情報の統合制御論理構造の解明が含まれている。前者には、多くのタンパク質が担う生体反応とその制御メカニズムの解析等が含まれる（RNA/DNA 結合タンパク質ファミリー，Ras・GAP 複合体，シトクローム酸化酵素，ヒドロゲナーゼなどにおける機能メカニズムの解析）。本年度，これらふたつの概念に基づく各研究は同時に推進され，互

いに密接な議論を通して、複数の研究分野の統合が試みられている。

以上のように、これらはいずれも具体的な生体高分子システムを対象として推進されているものであり、主として量子科学（電子状態理論）などを基礎とした生命物理学と、情報科学などを基礎とした生命情報学とを融合することによって、新たな科学の領域を創出しようとする試みでもある。以って本研究は、細胞機能に内在するその分子メカニズムと法則性に関する真の理解を導くことを目指している。

発表論文 List of Publications

1. Saito, H., Iwayama, M., Mizukami, T., Kang, J., Tateno, T., and Nagao, H., “Molecular Dynamics Study on Binding Free Energy of Complex”, *Chem. Phys. Lett.*, **556** (2013), 297–302.
2. Kubo, M., et al., Effective Pumping Proton Collection Facilitated by a Copper Site (CuB) of Bovine Heart Cytochrome c Oxidase, Revealed by a Newly Developed Time-resolved Infrared System, *J. Biol. Chem.*, **228**, 30259-69, (2013). doi: 10.1074/jbc.M113.473983.
3. Tateno, M., Hybrid Catalysis of Protein and RNA Enzyme: As a Primordial Biological Catalytic Species, 4th Annual Global Congress of Catalysis 2013, 2013年6月29日～7月1日, Dalian, 中国.
4. Tateno, M., Theoretical Investigation of Catalytic Mechanisms of Biological Macromolecules: Toward Development of a Novel Scheme for Molecular Design, 4th Annual International Conference of Medichem 2013, 2013年11月13日～11月16日, Haikou, 中国.
5. Tateno, M., Theoretical and computational investigations of functional mechanisms of biological macromolecules, 1st International Picobiology Institute Symposium, 2014年1月7日～1月8日, SPring-8.
6. Takeda, T., Kang, J., Kitta, K., Tateno, M., Novel computational system for protein-protein docking simulation based on informatical extensive search of intermolecular hydrogen bond networks, 第86回日本生化学会年会, 2013年9月11日～9月13日, 横浜.
7. 舘野 賢, 量子と情報による生命の理解, 第25回 異分野交流研究会, 2013年6月22日.
8. 舘野 賢, 「生命の計算科学: そのターゲットは?」, 第2回放射光と計算科学の研究会, 2014年1月24日.
9. Takeda, T., Kang, J., Tateno, M., Development and application of novel algorithm for protein-protein docking simulation based on intermolecular hydrogen-bond networks, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014年1月7日～8日, SPring-8.
10. Kihira, K., Kang, J., Nishigami, H., Tateno, M., and Tsukihara, T., Novel computational scheme for structural determination of multiple conformational segments of biological macromolecules employing crystallographic electron density data in low resolution regions, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014年1月7日～1月8日, SPring-8.

11. Itagaki, T., Kang, J., and Tateno, M., Is allosteric mechanism really required for cooperative O₂ affinity of human adult haemoglobin?, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
12. Takahashi, Y., Kang, J., Kim, K., and Tateno, M., Development and application of *ab initio* identification system of transcription factor binding motif in genome-wide data, 1st International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
13. Kang, J., and Tateno, M., Functional mechanism of bovine cytochrome c oxidase (I) -- Double-stratified architecture of Cu_A site for electron transfer, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
14. Matsuoka, T., Kang, J., and Tateno, M., Functional mechanism of bovine cytochrome c oxidase (II) -- Dynamical mechanism of ligand recognition, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
15. Nakamura, A., Kang, J., and Tateno, M., Cation- π vs. Water- π : Theoretical evaluation of structural stability of the active center of T1 lipase and identification of a novel protein structural element, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
16. Tateno, M., Itagaki, T., and Kang, J., Dynamical mechanism of catalysis by complex of oncogenic product Ras and Ras-GAP, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
17. Sakabe, K., Kang, J., and Tateno, M., Catalytic mechanism of complex of valyl-tRNA synthetase and mis-aminoacylated tRNA, 1st. International Picobiology Institute Symposium, 2014 年 1 月 7 日~1 月 8 日, SPring-8.
18. Itagaki, T., Kang, J., Tateno, M., Multiple molecular dynamics simulations of human adult haemoglobin: Novel intra-molecular signal propagation pathways for nonlinear response in ligand-binding, ICMS2013 3rd International Conference on Molecular Simulation, 2013 年 11 月 18 日~11 月 20 日, 神戸.
19. Tateno, M., Itagaki, T., Kang, J., Hybrid quantum mechanics (QM) / molecular mechanics (MM) molecular dynamics (MD) simulation of catalytic mechanism by complex of Ras and Ras-GAP: Full description of catalytic mechanisms, ICMS2013 3rd International Conference on Molecular Simulation, 2013 年 11 月 18 日~11 月 20 日, 神戸.
20. Matsuoka, T., Kang, J., Tateno, M., Hybrid QM/MM simulation of bovine cytochrome c oxidase (II): Dynamical mechanisms of ligand recognition, ICMS2013 3rd International Conference on Molecular Simulation, 2013 年 11 月 18 日~11 月 20 日, 神戸.
21. Nakamura, A., Kang, J., Tateno, M., Cation- π vs. Water- π : Theoretical analysis of structural stability of the active center of T1 lipase employing a novel accurate and efficient description of effective potential, ICMS2013 3rd International Conference on Molecular Simulation, 2013 年 11 月 18 日~11 月 20 日, 神戸.
22. Kang, J., Tateno, M., Hybrid QM/MM simulation of bovine cytochrome c oxidase (I): Double-stratified architecture for electron transfer, ICMS2013 3rd International Conference on

- Molecular Simulation, 2013 年 11 月 18 日～11 月 20 日, 神戸.
23. Takeda, T., Itagaki, T., Kang, J., Tateno, M., Catalytic mechanisms by Ras: hybrid quantum mechanics/molecular mechanics molecular dynamics simulations of the complex with the GAP, 第 13 回日本蛋白質科学会年回, 2013 年 6 月 12 日～6 月 14 日, 鳥取.
 24. Itagaki, T., Kang, J., Tateno, M., Theoretical analysis of fully-hydrated structures of human adult hemoglobin employing multiple molecular dynamics simulations, 第 13 回日本蛋白質科学会年回, 2013 年 6 月 12 日～6 月 14 日, 鳥取.
 25. Matsuoka, T., Kang, J., Tateno, M., Theoretical analysis of binding modes of CO ligand bound to the Cu_B site of bovine cytochrome *c* oxidase by using *ab initio* calculations, 第 13 回日本蛋白質科学会年回, 2013 年 6 月 12 日～6 月 14 日, 鳥取.
 26. Kang, J. and Tateno, M., Theoretical study of functional role of axial methionine ligand of Cu_A site in cytochrome *c* oxidases, 第 13 回日本蛋白質科学会年回, 2013 年 6 月 12 日～6 月 14 日, 鳥取.
 27. Tateno, M. and Kang, J., Unidirectional mechanistic valve for substrate transport in GatCAB revealed by multiple molecular dynamics simulations, 第 13 回日本蛋白質科学会年回, 2013 年 6 月 12 日～6 月 14 日, 鳥取.
 28. Takeda, T., Kang, J., Kitta, K., Tateno, M., Novel computational system for protein-protein docking simulation based on informatical extensive search of intermolecular hydrogen bond networks, 第 86 回日本生化学会年会, 2013 年 9 月 11 日～9 月 13 日, 横浜.
 29. Itagaki, T., Kang, J., Tateno, M., Modulation mechanism of oxygen affinity of human adult hemoglobin through novel pathways for structural propagation in T/R transition revealed by multiple molecular dynamics simulations, 第 86 回日本生化学会年会, 2013 年 9 月 11 日～9 月 13 日, 横浜.
 30. Tateno, M., Kang, J., Kim, K., Dynamical enzymatic mechanisms of GTP hydrolysis by complex of oncogenic product Ras and Ras-GAP: hybrid quantum mechanics / molecular mechanics molecular dynamics simulations, 第 86 回日本生化学会年会, 2013 年 9 月 11 日～9 月 13 日, 横浜.
 31. Matsuoka, T., Kang, J., Tateno, M., Dynamical mechanisms of ligand recognition of bovine cytochrome *c* oxidase: theoretical analysis using hybrid quantum mechanics / molecular mechanics (QM/MM) molecular dynamics (MD) simulation, 第 86 回日本生化学会年会, 2013 年 9 月 11 日～9 月 13 日, 横浜.
 32. Takahashi, Y., Kang, J., Kim, K., Tateno, M., MODIC2: *ab initio* identification system of transcription factor binding motifs in genome-wide data, 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 9 月 11 日～9 月 13 日, 横浜.
 33. Kihira, K., Kang, J., Nishigami, H., Tateno, M., Tsukihara, T., A novel algorithm for structural determination of multiple conformational segments in biological macromolecules employing electron density data involved in small scattering-angle regions, 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 9 月 11 日～13 日, 横浜.
 34. Kang, J. and Tateno, M., Biochemical and structural basis of epigenetic regulation: dynamical catalytic mechanism of HhaI DNA methyltransferase revealed by quantum mechanics/molecular

- mechanics molecular dynamics simulations, 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 9 月 11 日~13 日, 横浜.
35. Takeda, T., Kang, J., Kitta, K., Tateno, M., Novel computational system for protein-protein docking simulation using the intermolecular hydrogen-bond networks, 日本バイオインフォマティクス学会 2013 年年会&第 2 回生命医薬情報学連大会, 2013 年 10 月 29 日~10 月 31 日, 船堀.
 36. Tateno, M., Nakaki, R., and Kang, J., Development and evaluation of a novel *ab initio* identification system of transcription factor binding motifs in genome DNA sequences, 日本バイオインフォマティクス学会 2013 年年会&第 2 回生命医薬情報学連大会, 2013 年 10 月 29 日~10 月 31 日, 東京.
 37. Kang, J., Kihira, K., Nishigami, H., Tateno, M. and Tsukihara, T., Novel structural determination algorithm of multiple conformational segments of biological macromolecules employing crystallographic electron density data in low-angle/low-resolution regions, 日本バイオインフォマティクス学会 2013 年年会&第 2 回生命医薬情報学連大会, 2013 年 10 月 29 日~10 月 31 日, 東京.
 38. Takeda, T., Kang, J., Kitta, K., Tateno, M., Novel algorithm for protein-protein docking simulation on the basis of intermolecular hydrogen-bond networks, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.
 39. Itagaki, T., Kang, J., Tateno, M., Modulation mechanism of oxygen affinity of human adult hemoglobin: Novel structural propagation pathways in T/R transition identified by multiple molecular dynamics simulations, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.
 40. Tateno, M., Itagaki, T., Kang, J., Full description of reaction mechanism of GTP hydrolysis by complex of Ras and Ras-GAP revealed by hybrid quantum mechanics / molecular mechanics molecular dynamics simulations, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.
 41. Matsuoka, T., Kang, J., Tateno, M., Hybrid quantum molecular dynamics study of structural changes of bovine cytochrome *c* oxidase induced by ligand-binding, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.
 42. Kihira, K., Kang, J., Nishigami, H., Tateno, M., Tukihiro, T., Novel structural determination scheme of multiple conformational segments of biological macromolecules employing crystallographic electron density data in low-angle/low-resolution regions, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.
 43. Sakabe, K., Kang, J., Tateno, M., Dynamical analysis of catalytic reaction of complex of valyl-tRNA synthetase and its cognate tRNA using hybrid *ab initio* quantum mechanics molecular dynamics simulation, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.
 44. Takahashi, Y., Kang, J., Kim, K., Tateno, M., Development and application of *ab initio* transcription factor binding motif finder from genome-wide data, 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3 日~12 月 6 日, 神戸.

45. Kang, J., Tatenno, M., Theoretical study of catalytic mechanism of *M. HhaI* DNA methyltransferase using hybrid quantum mechanics molecular dynamics simulations, 第36回日本分子生物学会年会, 2013年12月3日~12月6日, 神戸.

科学研究費補助金等

科学研究費補助金（平成25～27年度）基盤研究(B)

研究課題 量子・情報科学理論の融合による生体反応場の統合的解析

研究代表者 舘野 賢