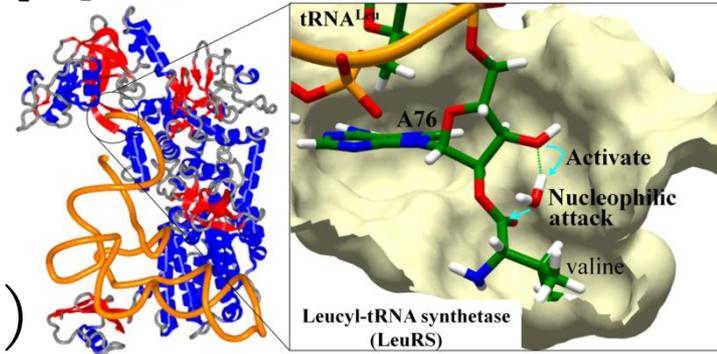


生命科学研究部門

- 生命機能情報分野

舘野 (数理物質科学研究科)

- 1) 全電子DFTによるQM/MMハイブリッドMD計算
- 2) 生命情報科学と計算科学



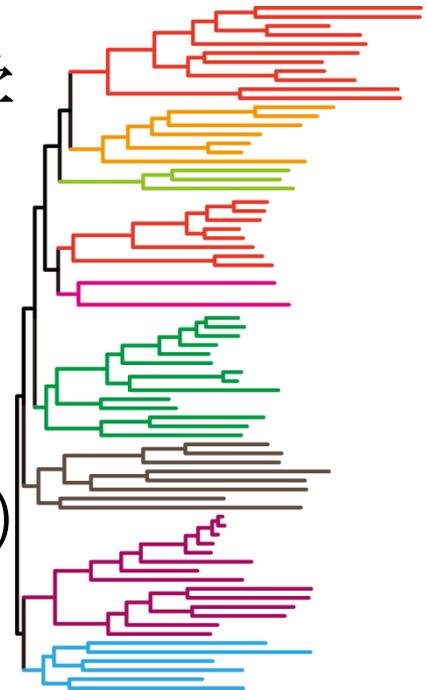
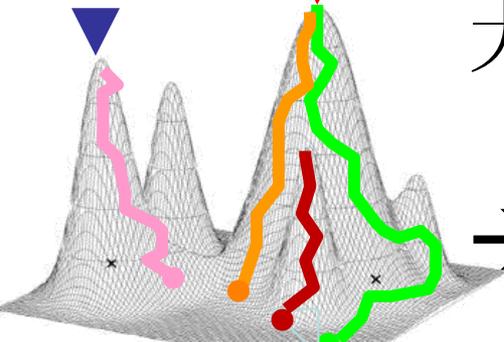
- 分子進化分野:

稲垣 (生命環境科学研究科)

大規模・系統解析:

生命の進化(分子進化)

→ 真核生物の起源・分類



生命機能情報分野

1. 量子場および古典場の双方における基礎方程式

- 高精度な量子力学計算
 - 有効なポテンシャル・エネルギー関数
(Effective Potential)
 - Newtonの運動方程式
- 量子力学(QM)計算と古典理論(MM)のハイブリッド計算システムの構築

2. 応用

- タンパク質と金属イオンとの相互作用機構
- 生体触媒(酵素)の反応機構

Development of interface program

GAMESS ... QM calculation engine

AMBER ... MM calculation engine

Interaction between QM electrons and MM point charge

GAMESS Introduction of one electron integral term with respect to MM atoms

$$\hat{H}_{QM} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \sum_{ij} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i\alpha} \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{\alpha\beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} - \sum_{iM} \frac{q_M}{r_{iM}}$$

$$\left\{ -\frac{\hbar}{2m}\nabla^2 + V[\rho] \right\} \psi_n(\mathbf{r}) = \epsilon_{n,QM} \psi_n(\mathbf{r}), \rho(\mathbf{r}) = \sum_n f_n |\psi_n(\mathbf{r})|^2$$

$$F_{QM}(\mathbf{r}) = -\nabla E_{QM}$$

Force calculation

AMBER Deletion of bonded and non-bonded interactions between QM atoms. Switching of charges of QM atoms.

$$E_{MM} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{req})^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_{req})^2 + \sum_{lihedrals} \frac{V_n}{2} (1 + \cos[n\phi - \gamma])$$

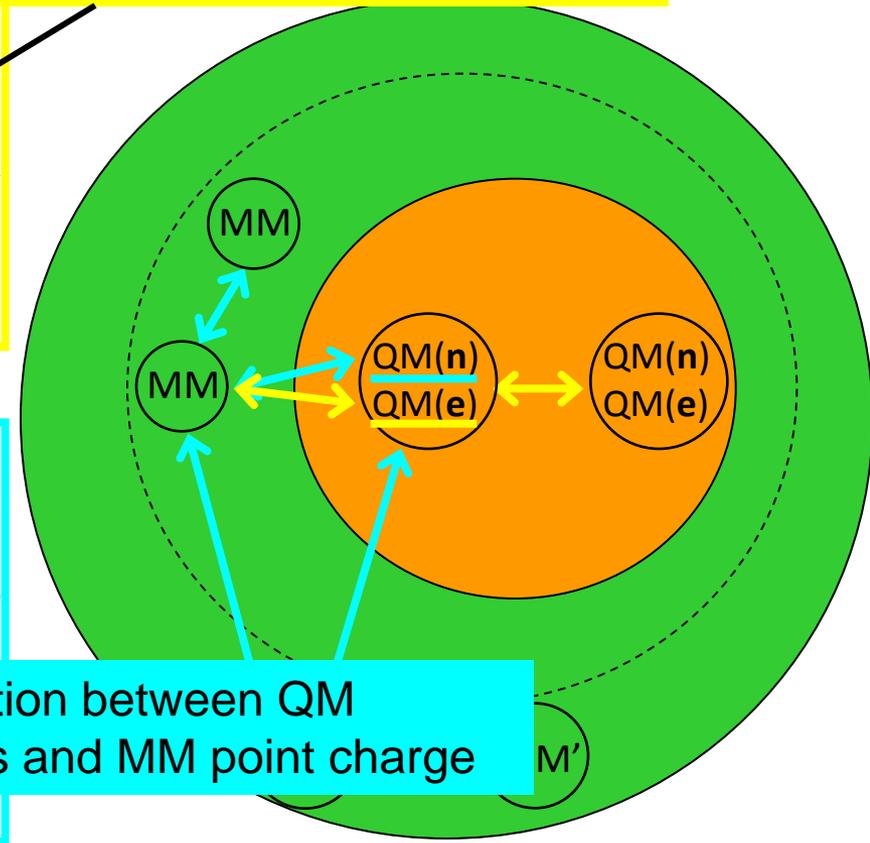
$$+ \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} + \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \sum_{\alpha M} \frac{Z_\alpha q_M}{R_{\alpha M}}$$

$$F_{MM}(\mathbf{r}) = -\nabla E_{MM}$$

Interaction between QM nucleus and MM point charge

Merging of the forces Making consistency between the two programs

$$F(\mathbf{r}) = F_{QM} + F_{MM}$$



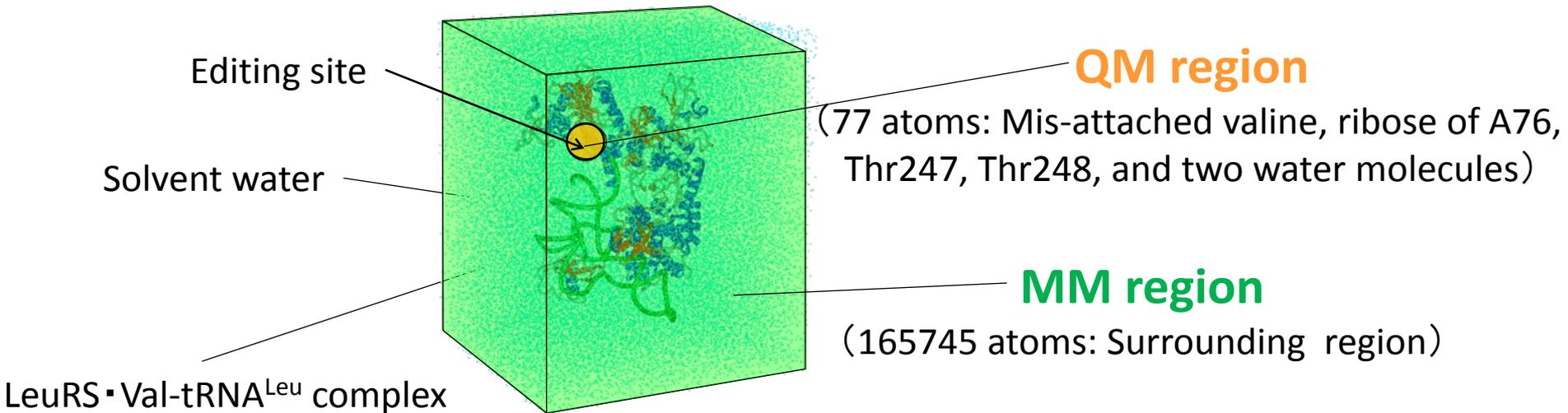
Consistent with the law of action and reaction

... dating coordinates

Y. Hagiwara, T. Ohta, and M. Tateno, *J Phys: Condens Matter* 21, 064234 (2009).

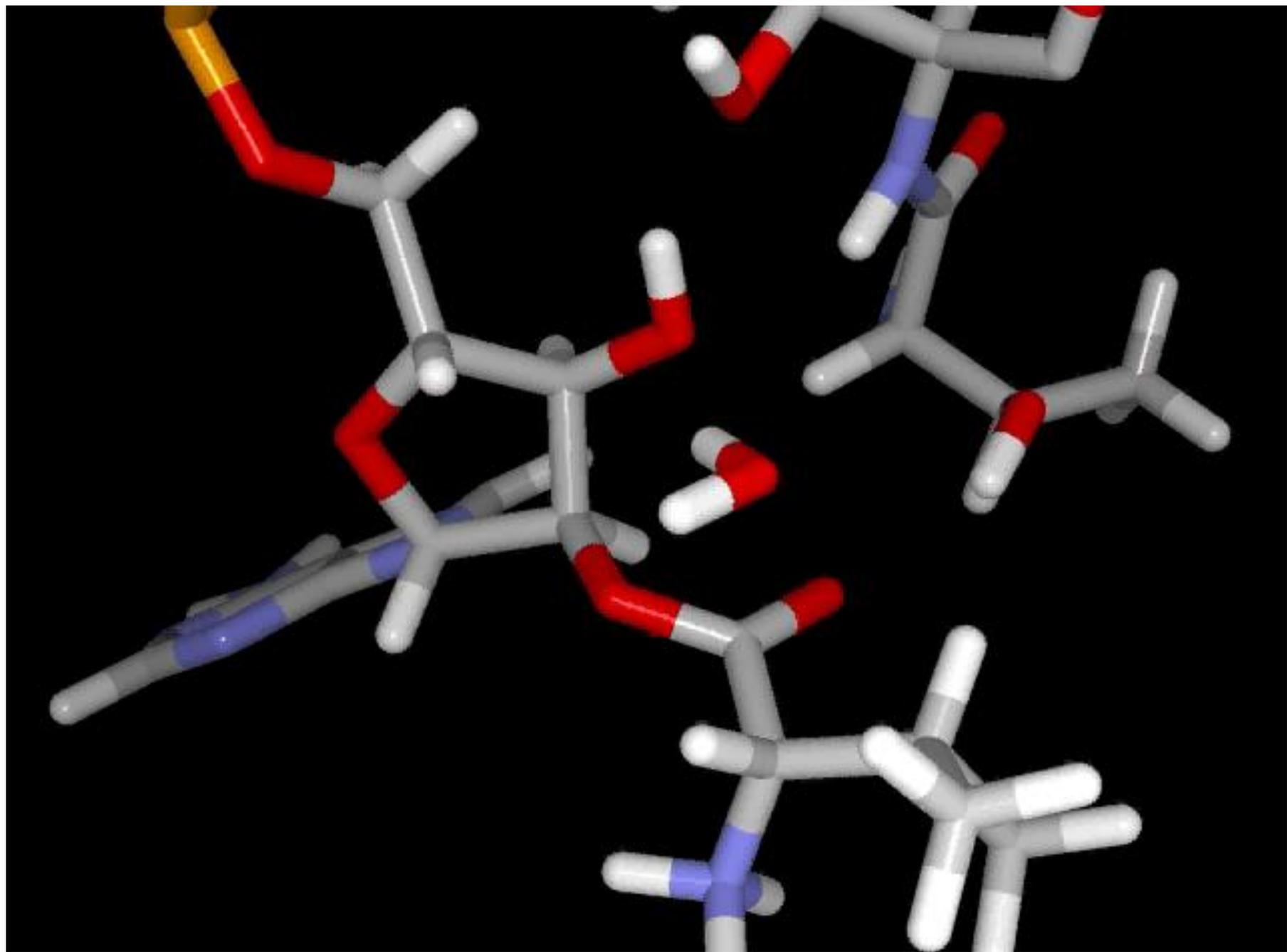
J. Kang, et al, *J Phys: Condens Matter* 21, 064235 (2009).

Present QM/MM calculations



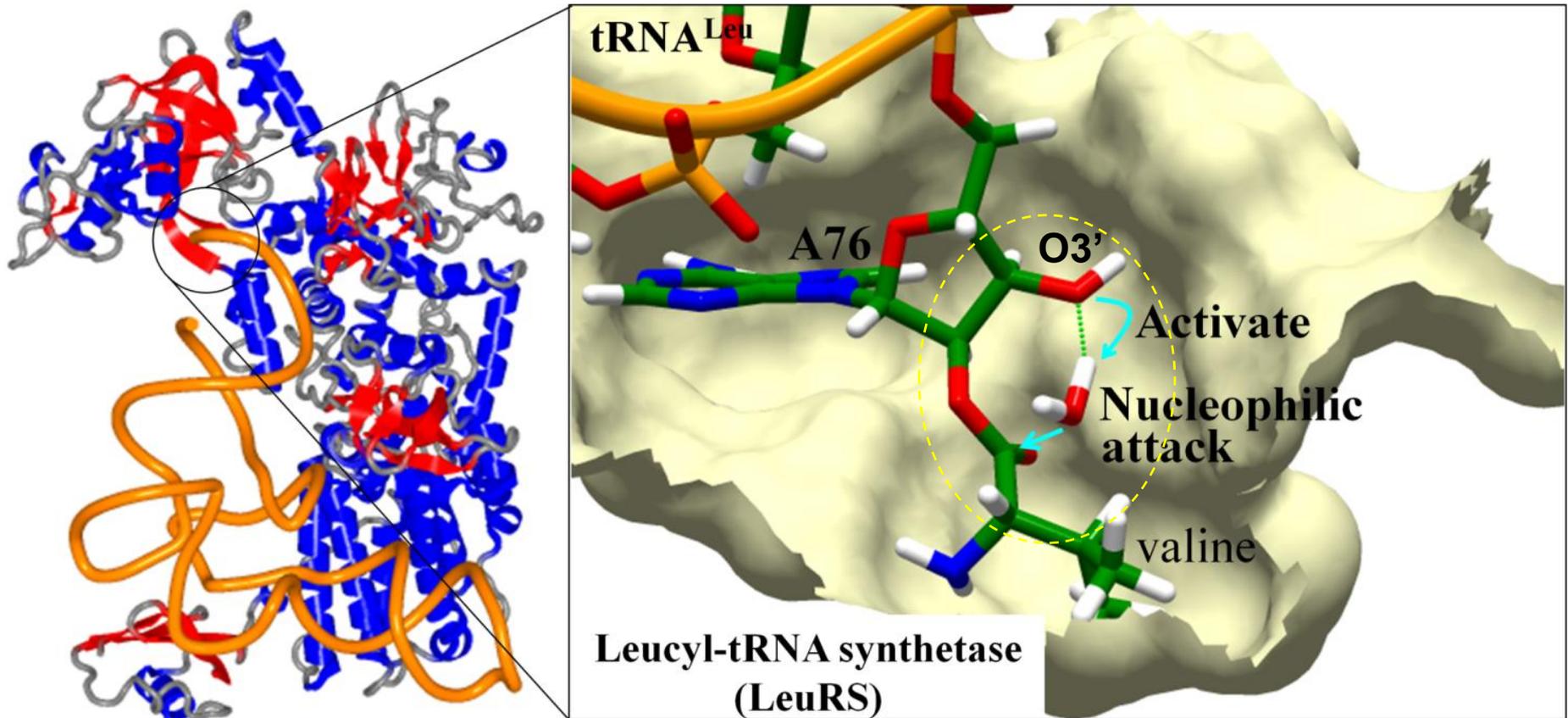
- AMBER, GAMESS, and the interface program were used for QM/MM MD and geometry optimization.
- For QM calculations, DFT (B3LYP) was used with 6-31g(d) basis set. For MM calculations, ff99 force field was used.
- We employed an adiabatic mapping approach, based upon geometry optimization, but augmented with MD simulations to enhance conformational sampling.
- Thus, we divided the reaction space into windows, each defined by a particular set of values of the reaction coordinate variables, and then, for each window, performed a short MD simulation followed by a geometry optimization.

Then, the final potential energy surfaces (PESs) were then reconstructed from the energies of the geometry optimized structures.



Activation of nucleophilic water molecule by O3' of tRNA

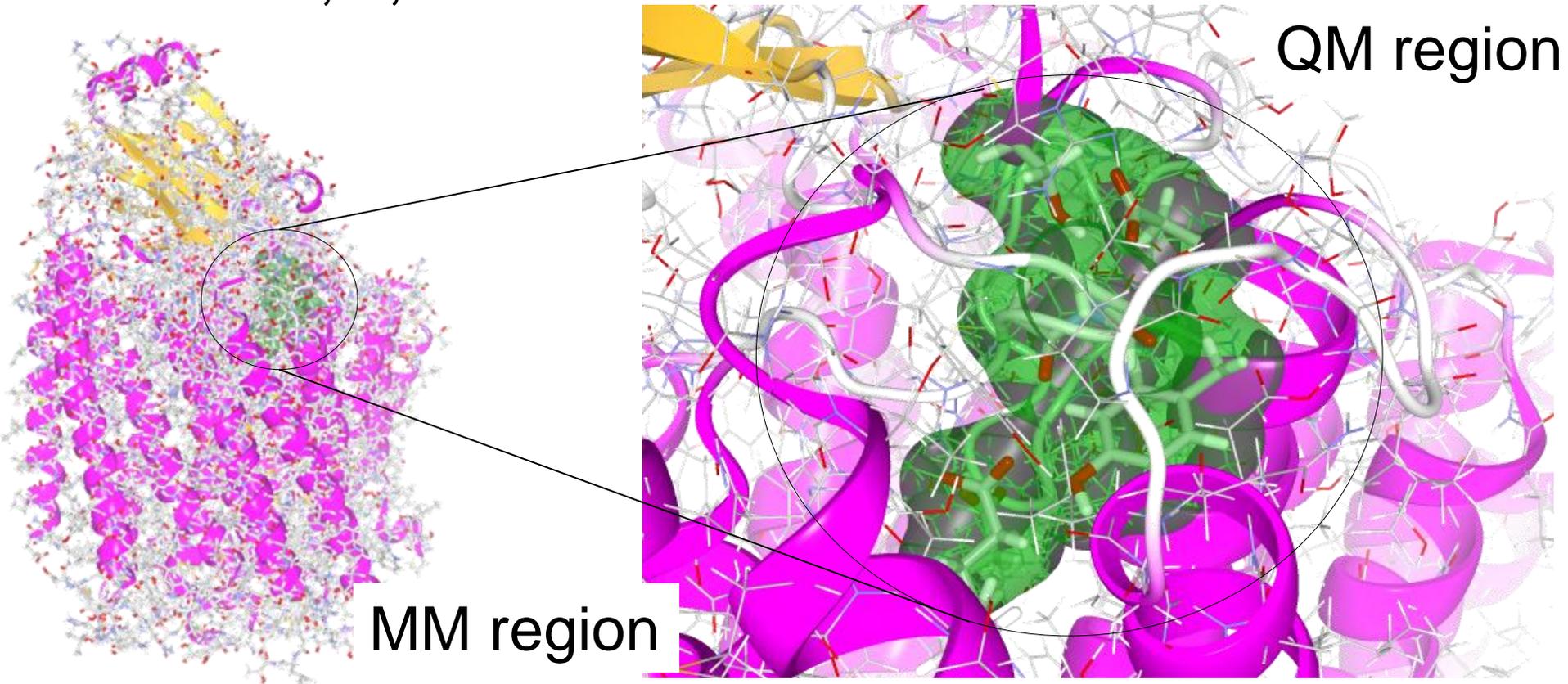
tRNA drives the editing reaction → Ribozymal



LeuRS-Val-tRNA^{Leu} complex

Hybrid QM/MM MD calculations of the bovine cytochrome c oxidase

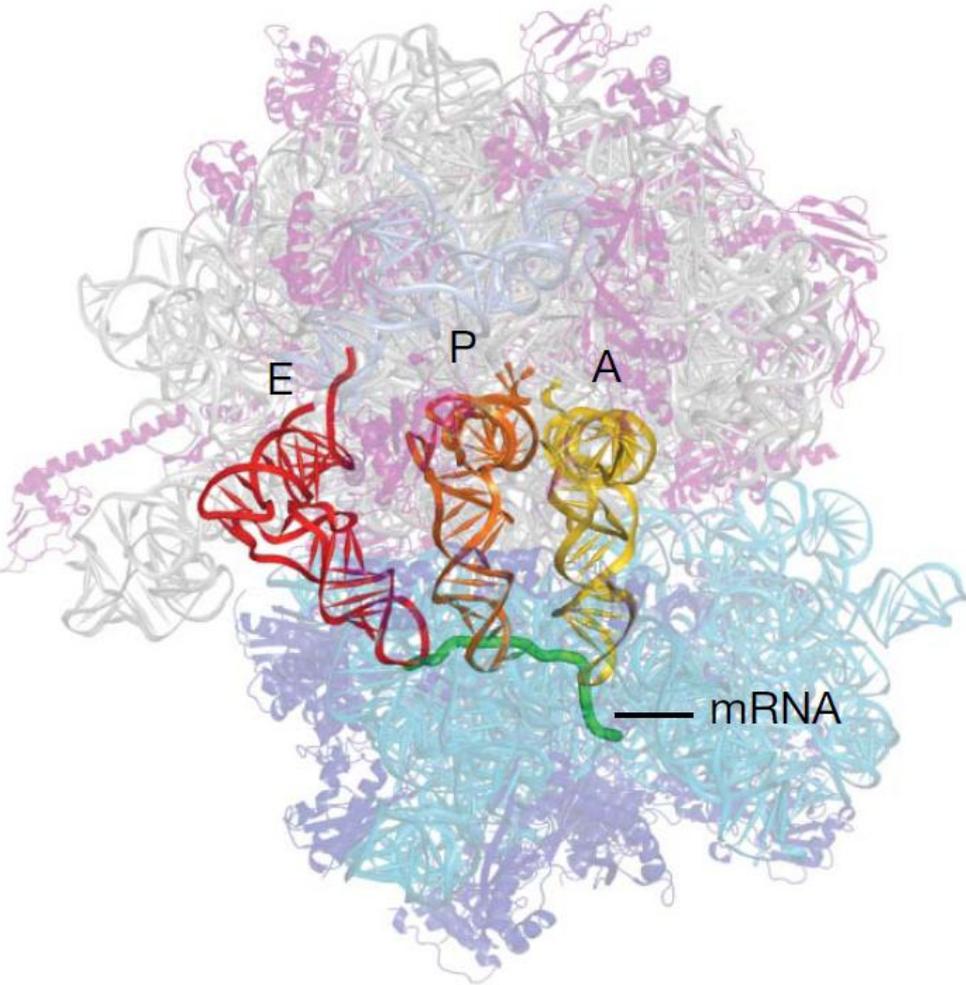
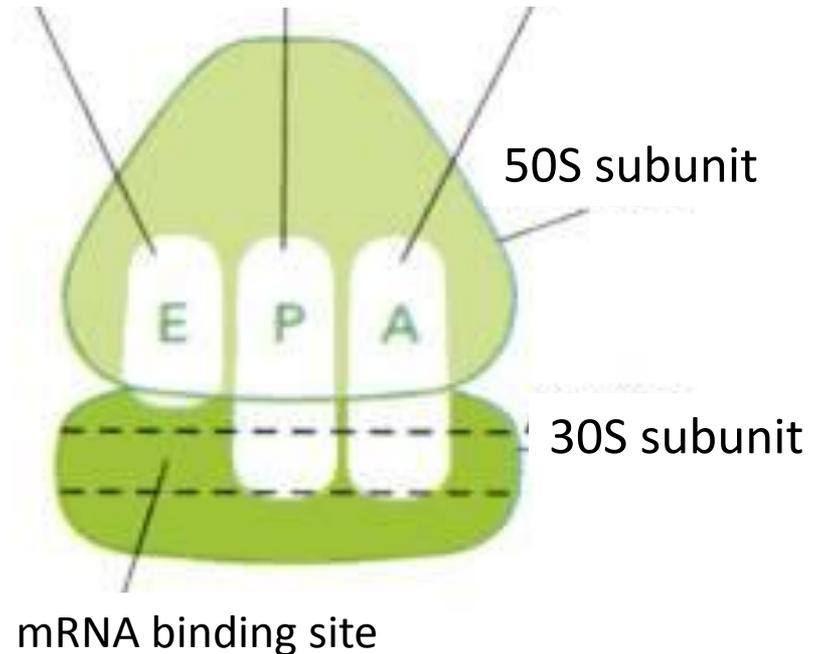
Subunits I , II, and III



Ribosome : Protein factory

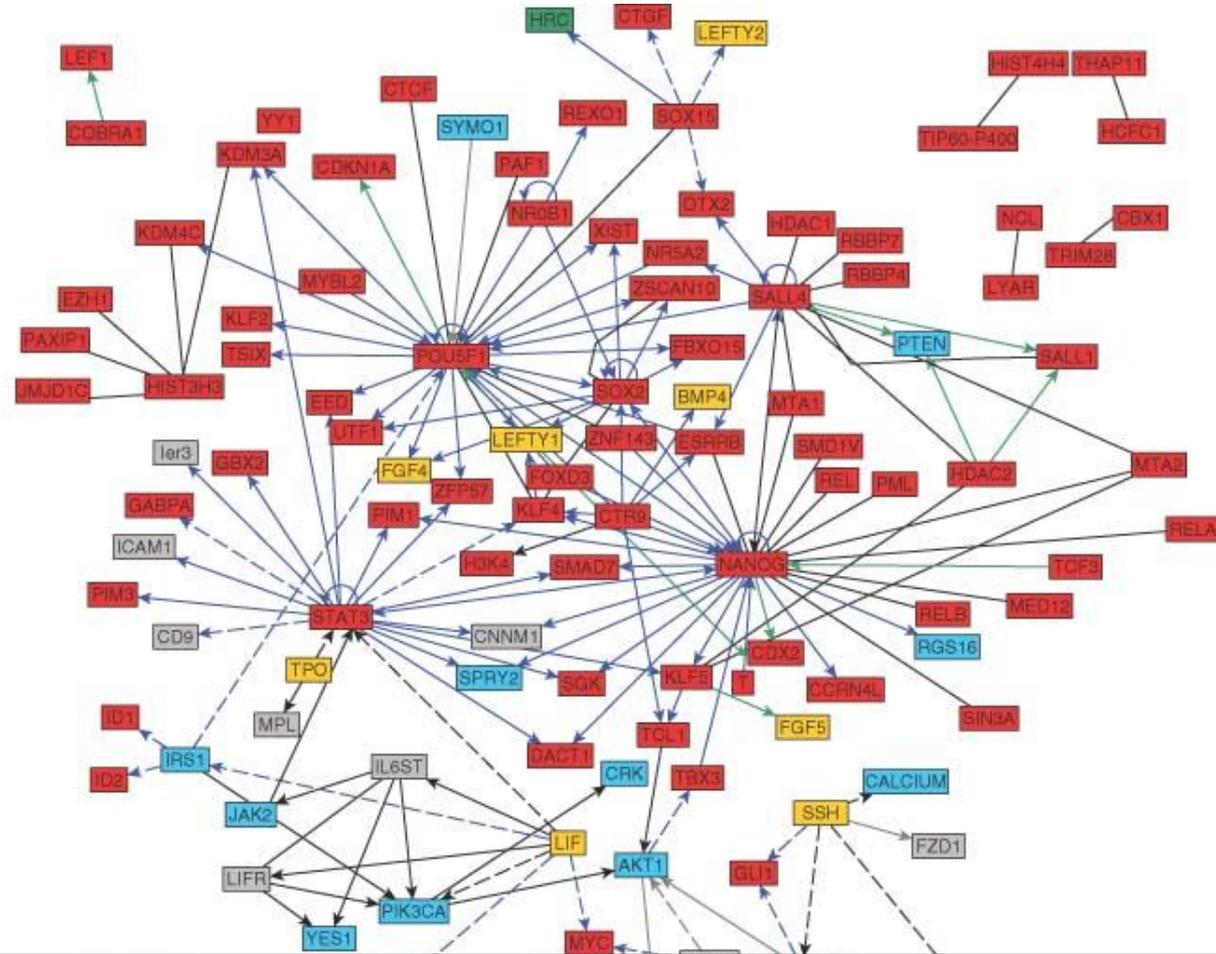
Ribosome consists of 2 subunits, and has 4 sites for RNA binding.

E-site **P-site** **A-site**
(Exit) (Peptidyl-tRNA) (Aminoacyl-tRNA)



M. Laurberg, et al., Science 454, 852 (2008)

遺伝子とタンパク質(転写因子)との相互作用ネットワーク・システム



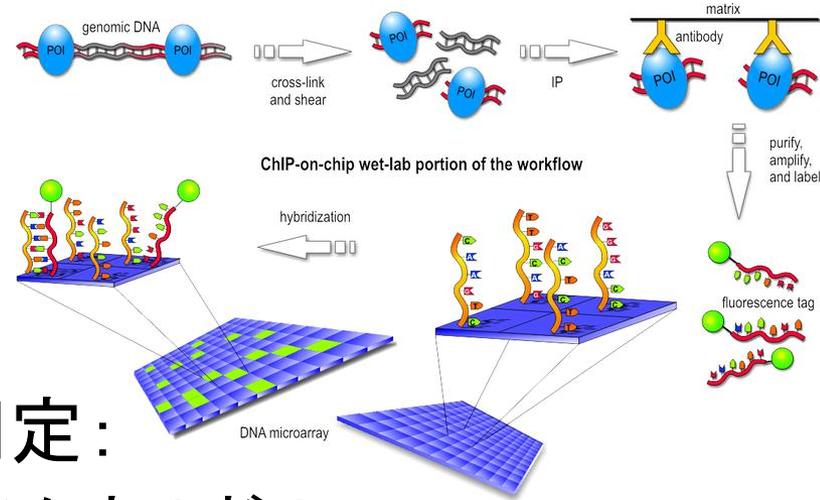
生命科学実験:
タンパク質が結合している遺伝子上の領域が、ピークとして得られる



転写制御ネットワークの解析

1) 網羅的実験

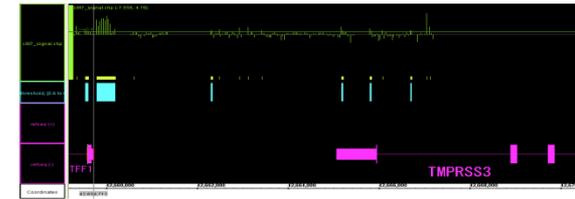
ex) ChIP on chip



2) 実験データの解析

転写因子の結合領域の同定:

膨大なピークの中で, ゲノム内のどの
遺伝子制御領域にシグナルが現れているか?

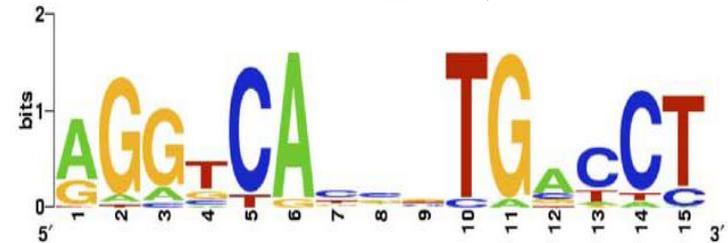


3) 塩基配列の同定 → 転写因子の同定

転写因子の結合モチーフの同定

同定された遺伝子制御領域から, 転写因子が
結合する特徴的な塩基配列(モチーフ)を同定

データベースの構築・公開



転写制御ネットワークの解析からその応用へ

4a) 転写制御ネットワークの構築

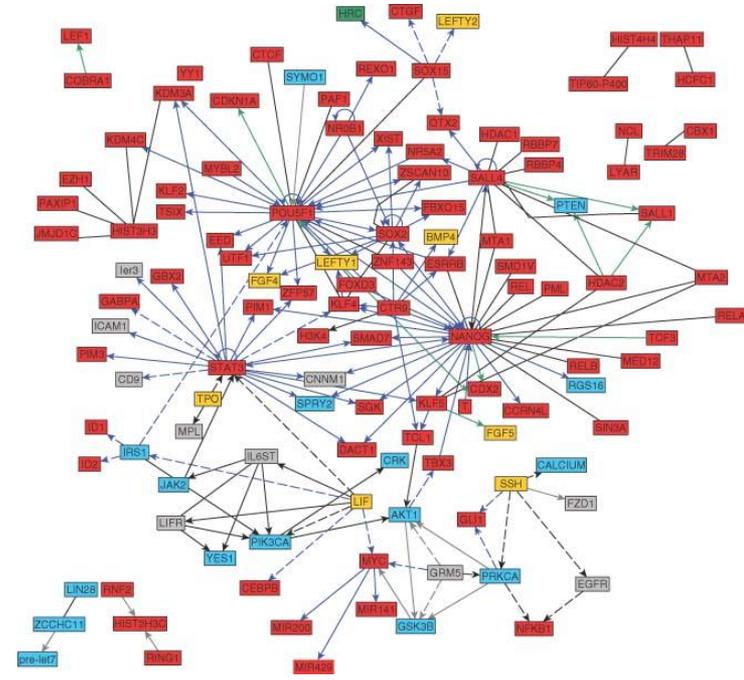
4b) 転写因子によるDNA塩基配列の特異的な認識機構

X線結晶構造解析

NMR分光法

立体構造予測技術・

分子ドッキングシミュレーション



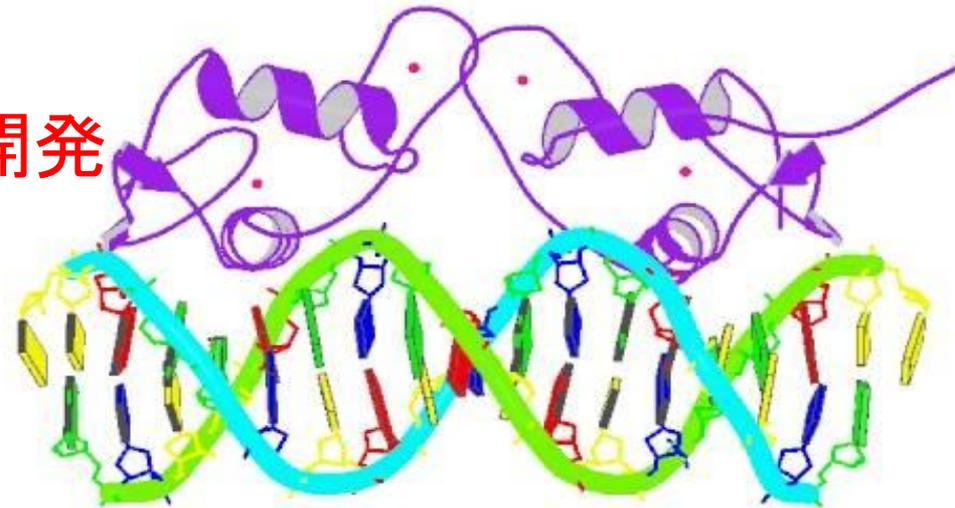
5) 医薬品などの分子設計・開発

へ

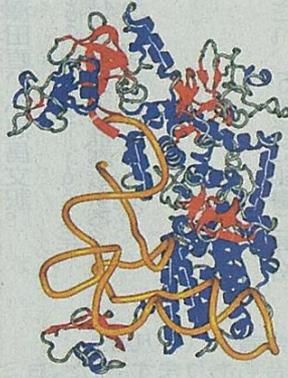
ターゲットの選択

シーズの選択

などへ



複雑なりボングがたんぱく質で、ひも状の部分にRNA。両者が共同して、酵素反応を起す(館野准教授提供)



酵素反応に「ハイブリッド型」 筑波大など発見

たんぱく質の合成など生命活動に欠かせない酵素反応について、知られていなかった第三のタイプを発見したと、筑波大などの研究チームが10日発表した。成果は米化学会誌に載った。

酵素は生物体内の化学反応を促進させる。酵素反応には二つのタイプがあり、たんぱく質と、リボ核酸(RNA)が、それぞれ単独で起こすと考えられていた。研究チームは、スーパーコンピュータを使って生体内の反応を原子レベルで再現し、たんぱく質とRNAが協力して行う「ハイブリッド型」の反応も存在することを突き止めた。

細胞内でアミノ酸からたんぱく質を合成する時、誤って結合したアミノ酸を切断して合成ミスを防ぐ反応の中に、ハイブリッド型が含まれるという。今後、実際の細胞を用いて確認する。

太古の生物界は、RNAがすべての生体反応を担っていたとされ、たんぱく質が主役の現在と隔たりがある。館野賢・筑波大准教授は「ハイブリッド型は、生物進化史の溝を埋める」と話している。

毎日jp | 毎日新聞社 | English | まいまいクラブ

http://mainichi.jp/select/science/news/20100211k0000m040075000c.html

ホーム | ニュースセレクト | エンタメ&スポーツ | ライフスタイル

事件・事故・裁判 | 話題 | 経済 | IT | 海外 | 政治 | サイエンス | 気象・地震 | 人事・計報 | 社説・解説・コラム

■ トップ > ニュースセレクト > サイエンス > 記事

[PR]毎日新聞を読んでメロポイントを貯めよう

サイエンス

文字サイズ変更

この記事を印刷

第三の酵素:筑波大チームが発見 たんぱく質とRNA協力

生体内のさまざまな化学反応を橋渡す「酵素」として、新しいタイプになる「第三の酵素」を、筑波大学院生の萩原陽介さんと館野賢(たての・まさる)准教授が発見した。10日発表した。病気になる仕組みの解明や生命の起源の理解に貢献する可能性があるという。

これまでに確認されている酵素には、たんぱく質で作られたタイプと「リボザイム」と呼ばれRNA(リボ核酸)で作られたタイプの2種類がある。

研究チームは、コンピューターを駆使し、生体内で誤ったたんぱく質が合成されるのを防ぐ過程を分析した。

その結果、合成の過程に誤った分子が入ると、RNAとたんぱく質が協力して一つの酵素のように働き、分子を排除することが分かった。こうした協力関係が発見されたのは初めてで、新タイプの酵素として「ハイブリッド(雑種)酵素」と名付けた。

生体内で物質が誤って作られることは、神経疾患に関係すると言われている。また、地球上に生命が誕生したころ、たんぱく質製の酵素はなく、リボザイムが酵素役を担ったと考えられている。研究チームは「生命が進化する道筋の解明にも役立つのではないかと期待している」。

【高木昭午】

第三の酵素発見

生体内のさまざまな化学反応を橋渡す「酵素」として、新しいタイプになる「第三の酵素」を、筑波大学院生の萩原陽介さんと館野賢(たての・まさる)准教授が発見した。10日発表した。病気になる仕組みの解明や生命の起源の理解に貢献する可能性があるという。

これまでに確認されている酵素には、たんぱく質で作られたタイプと「リボザイム」と呼ばれRNA(リボ核酸)で作られたタイプの2種類がある。

研究チームは、コンピューターを駆使し、生体内で誤ったたんぱく質が合成されるのを防ぐ過程を分析した。

その結果、合成の過程に誤った分子が入ると、RNAとたんぱく質が協力して一つの酵素のように働き、分子を排除することが分かった。こうした協力関係が発見されたのは初めてで、新タイプの酵素として「ハイブリッド(雑種)酵素」と名付けた。

生体内で物質が誤って作られることは、神経疾患に関係すると言われている。また、地球上に生命が誕生したころ、たんぱく質製の酵素はなく、リボザイムが酵素役を担ったと考えられている。研究チームは「生命が進化する道筋の解明にも役立つのではないかと期待している」。

【高木昭午】

主な研究成果

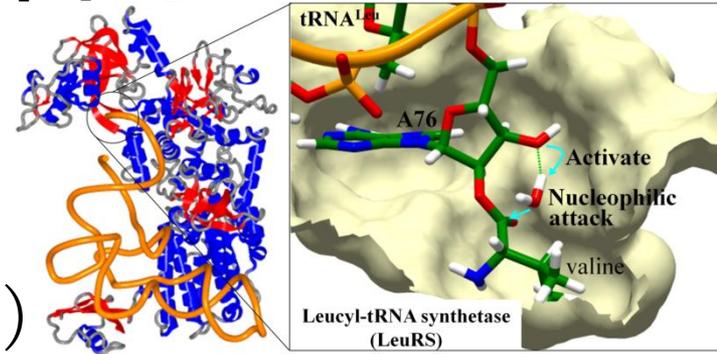
- 1) Yohsuke Hagiwara and **Masaru Tateno***: QM/MM hybrid calculation of biological macromolecules using new interface program connecting QM and MM engines: *J. Phys.: Cond. Mat.*, **21** (2009), 064234.
- 2) Jiyoung Kang, Takehiro Ohta, Yohsuke Hagiwara, Keigo Nishikawa, Tetsunori Yamamoto, Hidemi Nagao, and **Masaru Tateno***: Electronic and geometric structures of the blue copper site of azurin investigated by QM/MM hybrid calculations: *J. Phys.: Cond. Mat.*, **21** (2009), 064235.
- 3) **Masaru Tateno*** and Yohsuke Hagiwara: Evaluation of stabilization energies in π - π and cation- π interactions involved in biological macromolecules by *ab initio* calculations: *J. Phys.: Cond. Mat.*, **21** (2009), 064243.
- 4) Yohsuke Hagiwara, Osamu Nureki, and **Masaru Tateno***: Structural modelling of the complex of leucyl-tRNA synthetase and mis-aminoacylated tRNA^{Leu}: *FEBS Letters*, **583** (2009) 825-830.
- 5) Yohsuke Hagiwara and **Masaru Tateno***: A novel computational scheme for accurate and efficient evaluation of π - π and π - σ stacking: *J. Phys.: Cond. Mat.*, **21** (2009), 064243.
- 6) 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)**
- 7) Takehiro Ohta, (5-persons) 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)**
- 8) Yohsuke Hagiwara, Hiroyoshi Matsumura, and **Masaru Tateno***: Functional roles of a structural element involving Na⁺- π interactions in the catalytic site of T1 lipase revealed by molecular dynamics simulations: *J. Ame. Chem. Soc.*, **131** (2009), 16697-705.
- 9) Yohsuke Hagiwara, Martin J. Field, Osamu Nureki, and **Masaru Tateno***: The editing mechanism of aminoacyl-tRNA synthetases operates by a hybrid ribozyme/protein catalyst: *J. Ame. Chem. Soc.*, in press.

生命科学研究部門

- 生命機能情報分野

舘野 (数理物質科学研究科)

- 1) 全電子DFTによるQM/MMハイブリッドMD計算
- 2) 生命情報科学と計算科学



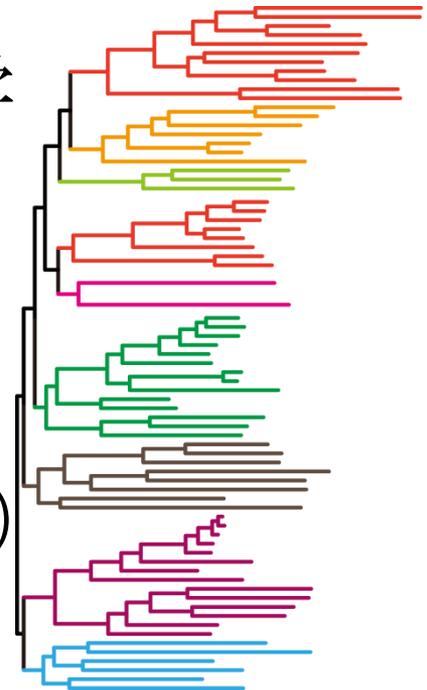
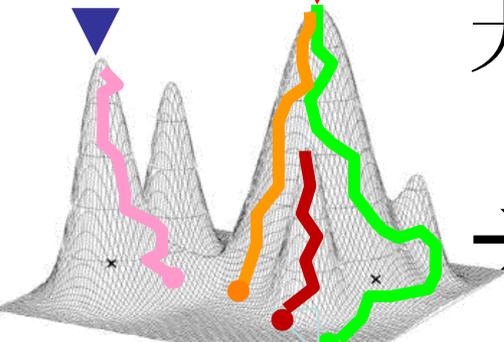
- 分子進化分野:

稲垣 (生命環境科学研究科)

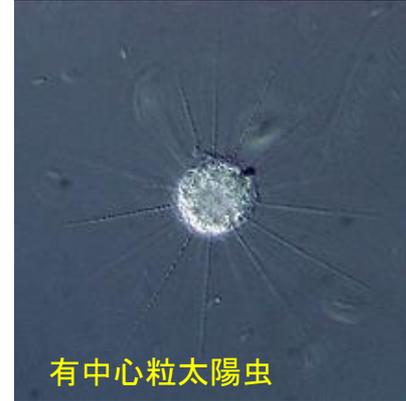
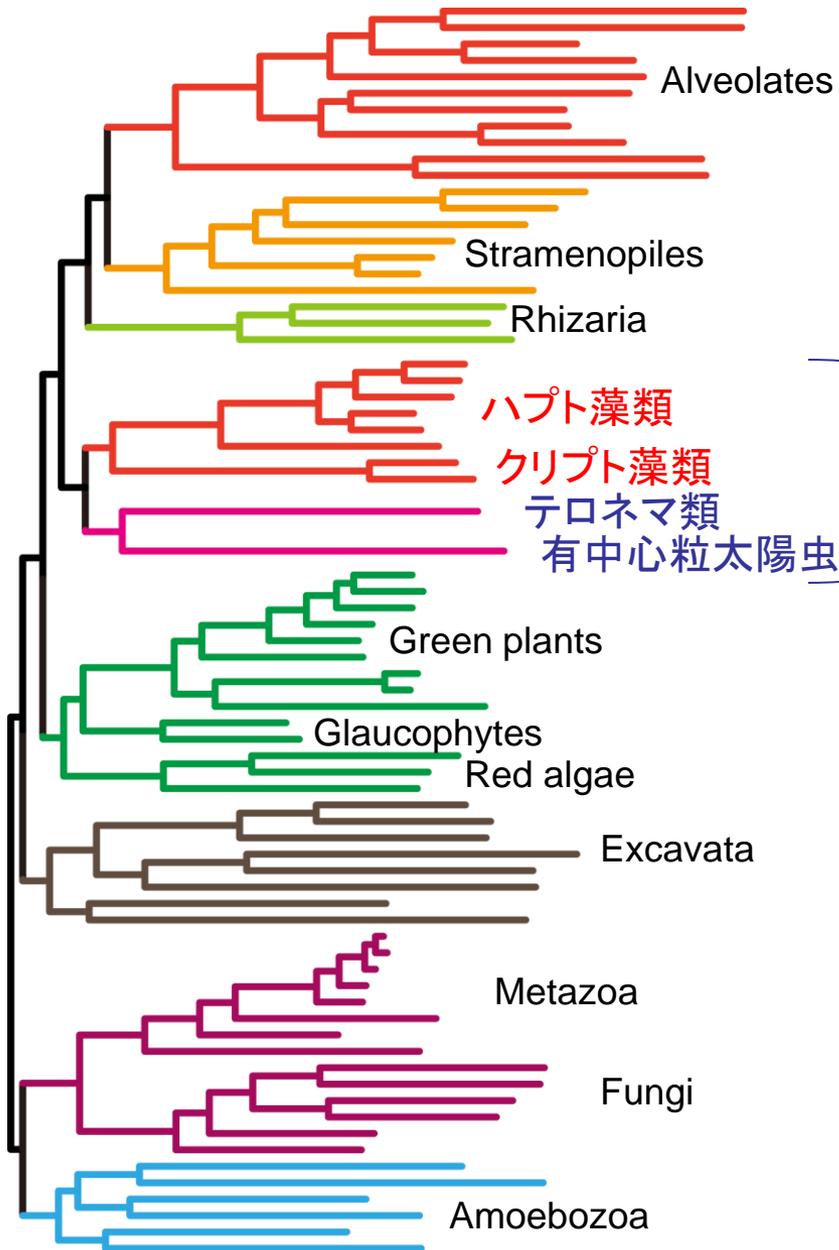
大規模・系統解析:

生命の進化(分子進化)

→ 真核生物の起源・分類



最近の研究成果: 127遺伝子データの最尤法解析



テロネマ類と有中心粒太陽虫類1種から発現遺伝子の網羅的解析

127遺伝子データの最尤法を用いた解析

テロネマ類と有中心粒太陽虫類がハプト藻類、クリプト藻類と近縁である可能性を初めて示唆。

Burki F, Inagaki Y, Bråte J, Archibald JM, Keeling PJ, Cavalier-Smith T, Sakaguchi M, Hashimoto T, Horak A, Kumar S, Klaveness D, Jakobsen K, Pawlowski J, Shalchian-Tabrizi K, *Genome Biology and Evolution*, 1 (2009):231-238.

分子進学分野

真核生物系統を分子系統解析により明らかにする

- 主要系統群間の進化関係
- 最も原始的な真核生物群は？
 - どのように細胞体制・生活様式を確立したのか？
- オルガネラ進化
 - どのようにミトコンドリアや葉緑体を獲得したのか？
- 計算科学的問題点
 - 最尤法による系統推定にかかる計算コスト
- 生物学的問題点
 - 生物多様性を把握できていない
 - 新奇生物種の単離・培養
 - 大規模遺伝子解析と配列データを用いた系統解析

網羅的探索

- すべての可能な系統樹の対数尤度を求め、最尤系統樹を選択する — **網羅的探索**
 - 配列数の増加に対し、樹形数は指数関数的増加する

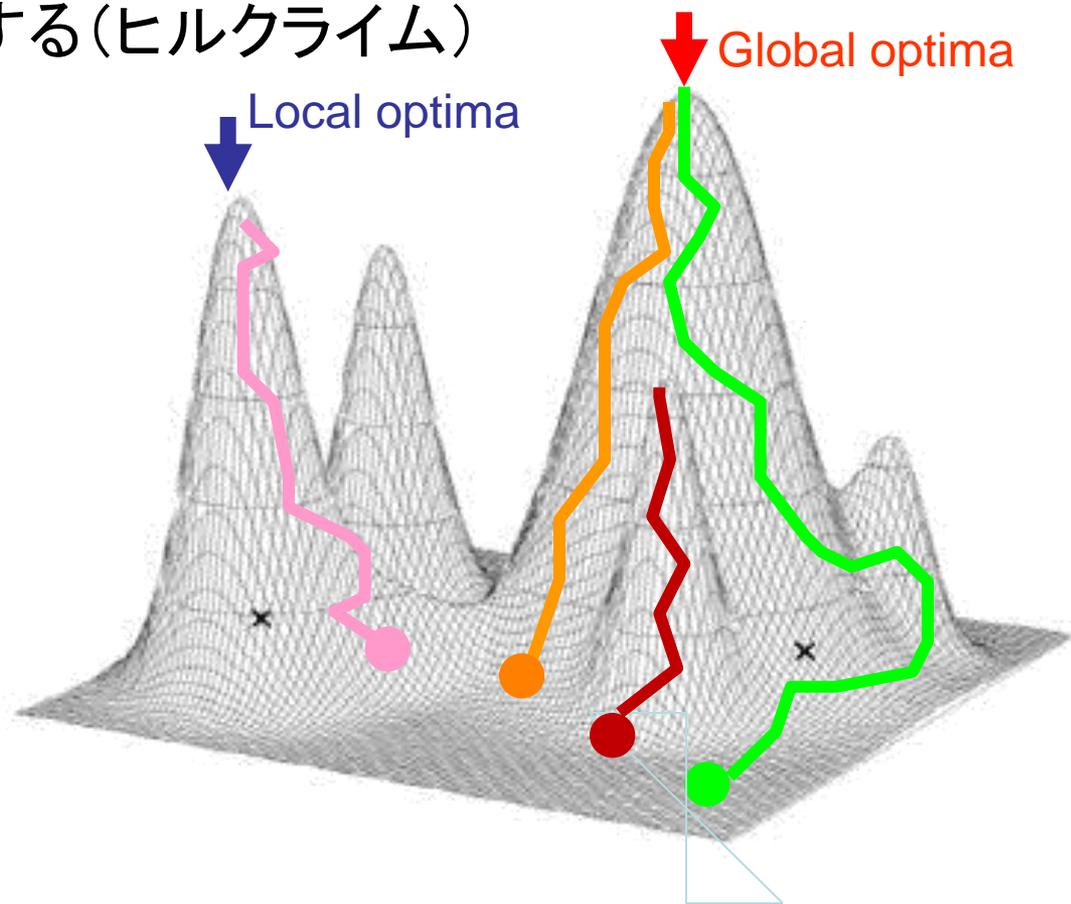
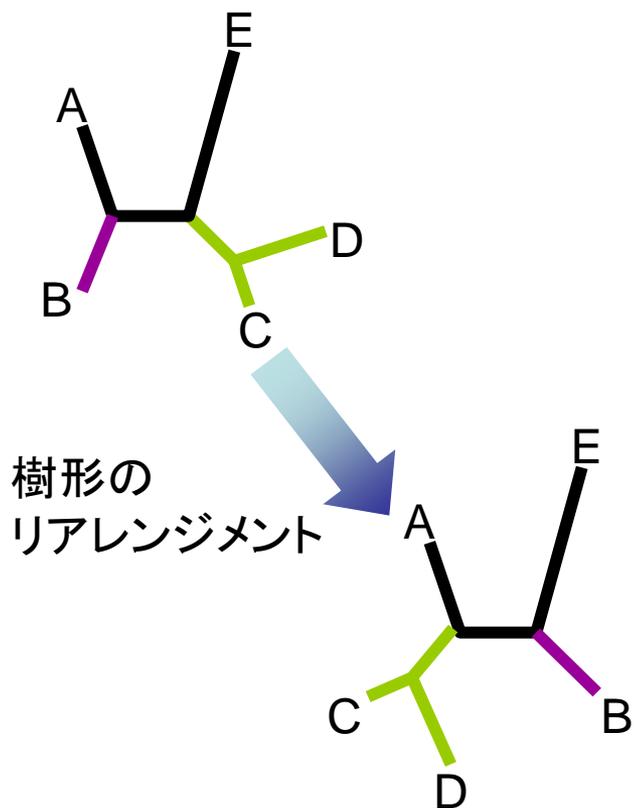
配列数	可能な樹形数
3	1
4	3
5	15
6	105
7	945
8	10395
9	135135
10	2027025
11	34459425
12	654729075
13	15058768725
14	376469218125
20	8200794532637891559375

もはや網羅的探索は
不可能

発見的探索

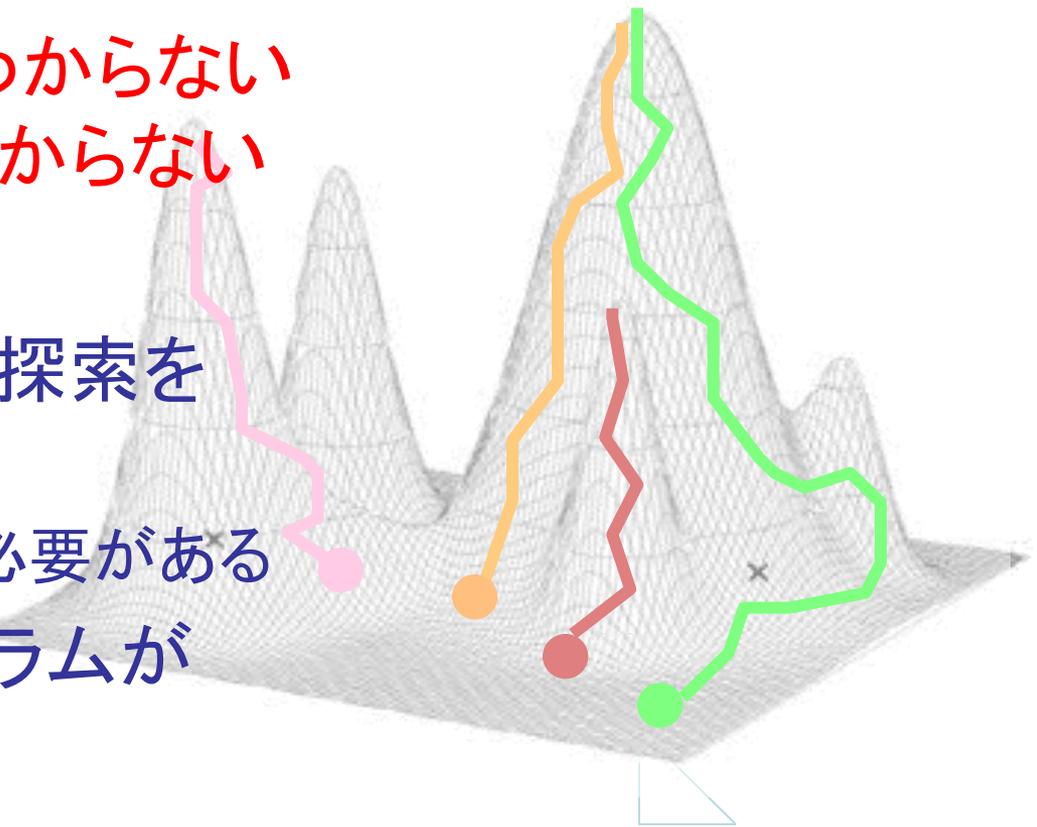
- 実データ解析で網羅的探索は不可能、**発見的探索**を行う

- 初期樹形からリアレンジメントを繰り返して、より尤度の大きい樹形を探索する(ヒルクライム)

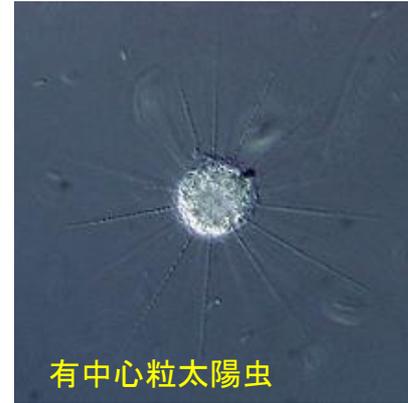
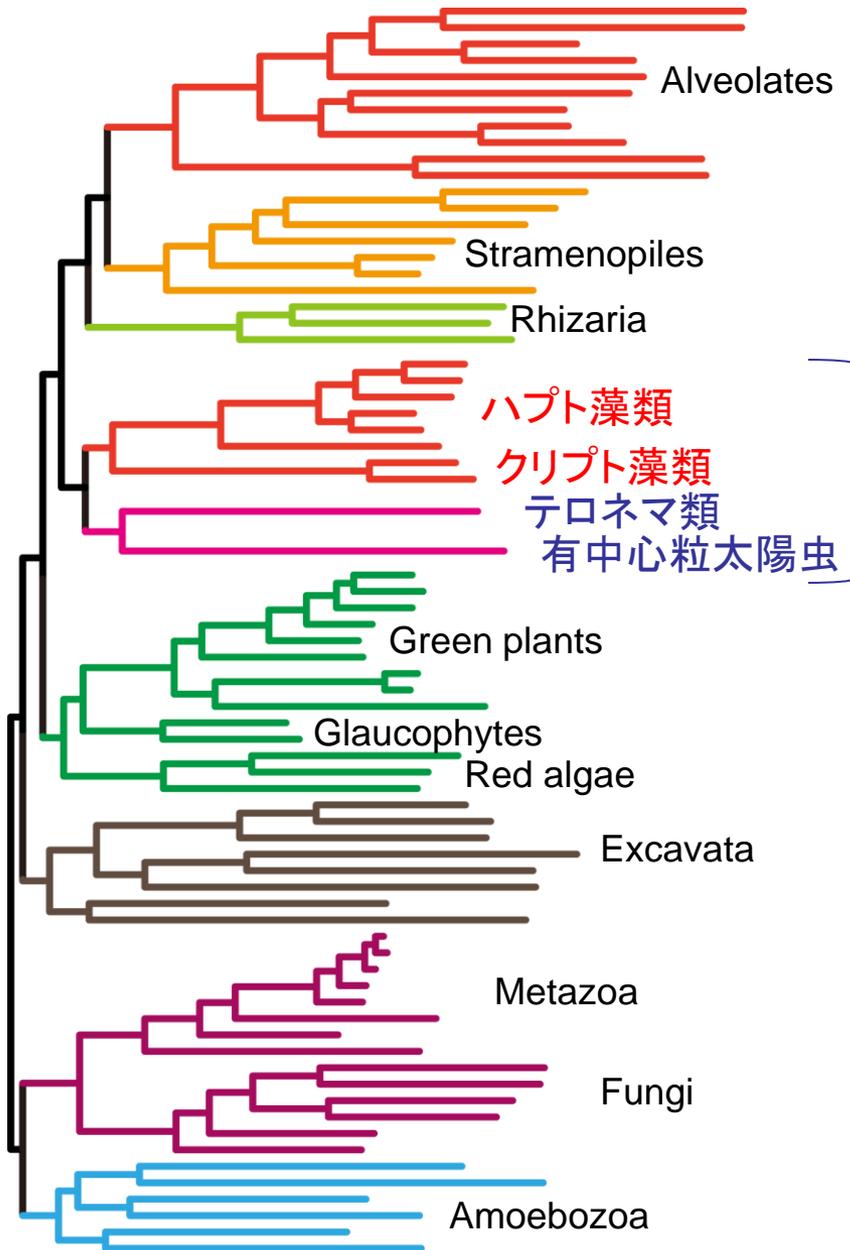


発見的探索のリスクと現状

- すべての樹形を探索しないため
Local optimaにトラップされる可能性がある
 - 初期点を増やす
 - 探索効率を上げる
- Global optimaがわからない
→ 間違えても、分からない
- 何個の初期点から探索を開始すべき？
 - かなり多数である必要がある
- 超並列対応プログラムが存在しない



最近の研究成果: 127遺伝子データの最尤法解析



テロネマ類と有中心粒太陽虫類1種から発現遺伝子の網羅的解析

127遺伝子データの最尤法を用いた解析

テロネマ類と有中心粒太陽虫類がハプト藻類、クリプト藻類と近縁である可能性を初めて示唆。

真核生物系統を分子系統解析により明らかにする

- 主要系統群間の進化関係
- 最も原始的な真核生物群は？
 - どのように細胞体制・生活様式を確立したのか？
- オルガネラ進化
 - どのようにミトコンドリアや葉緑体を獲得したのか？
- 計算科学的問題点
 - 最尤法による系統推定にかかる計算コスト
- 生物学的問題点
 - 生物多様性を把握できていない
 - 新奇生物種の単離・培養
 - 大規模遺伝子解析と配列データを用いた系統解析