

戦略的創造研究推進事業
ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ

研究領域「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」
研究課題「バイオナノマシンの動的構造から機能発現への階層的
理論モデリング」

研究終了報告書

研究期間 平成16年10月～平成20年03月

研究代表者：高田彰二
(京都大学理学研究科、准教授)

1 研究実施の概要

<構想>

最適な動作をするソフトナノマシンの創製のためには、手本として、バイオナノマシンの作動原理を総合的に理解することが重要であり、そこには新しい理論モデルが不可欠である。本研究は、分子モーターなどのバイオナノマシンの多様な機能発現の機構を、動的な構造情報に立脚して、理論的に解明することを目的とする。そのためにまず、1)配列情報と各分子の構造情報からバイオナノマシンの動的構造モデリングを行う。次に、バイオナノマシンの階層性に着目して、原子レベルと粗視化レベルの両方から機能発現機構に迫る：すなわち 2)粗視化レベルの大域的なエネルギーランドスケープ論による機能発現の統計力学的モデリング、及び 3)原子レベルの機能発現分子動力学シミュレーションを行う。主対象を、 F_0F_1 -ATPase、アクチン、べん毛などとする。理論・モデル・シミュレーションによって個々の系の実験を説明するとともに、そのモデルから検証可能な予測を行い、新しい実験、ソフトナノマシン創製に貢献する。

<実施>

方法論の階層を横軸に、ターゲットバイオナノマシンを縦軸に、4 グループが機動的に協力しながら研究を進めた。方法別にみると、動的構造モデリングは全グループが寄与し、粗視化レベルのシミュレーションは、高田、笹井、また原子レベルのシミュレーションは、北尾、池口がそれぞれ主に担当した。ターゲットバイオナノマシンとしては、ATP合成酵素を高田と池口が、アクチンを笹井と高田が協力して研究した。また、細菌べん毛を北尾が、キネシンを笹井が、AAA+ファミリーのHsIUを高田が中心になって取り組むなどグループごとの研究も独自に進めた。

1:動的構造モデリング

動的構造モデリングはバイオナノマシンシミュレーションの出発点として重要な基盤技術である。以下の4項目において研究成果を挙げた。

1-1:フォールディングによる構造予測

配列情報からの動的構造モデリングはバイオナノマシンシミュレーションの出発点として重要な基盤技術である。高田、笹井グループは、ともにフォールディングシミュレーションによる蛋白質立体構造予測(モデリング)に取り組んだ。高田グループは、構造予測分野でよく使われているフラグメントアセンブリ法に基づく方法を、笹井グループは、フォールディングを模した動力学シミュレーションにより未知の構造を予測するまったく新しい方法を、それぞれ開発、発展させた。両グループは、これらの予測法を用いて国際構造予測コンテスト(CASP7)に参加し、上位の成績を示すことができた。

また笹井グループでは、フォールディングに関する統計力学的解析法により、対称性の高い構造へのフォールディングが複雑な様相を示すことを理論的に明らかにした。3状態フォールディング転移、複数フォールディング経路など、複雑なフォールディング過程を解析する方法の発展は、バイオナノマシンの構造ゆらぎを理解するための基礎理論を与えると予想される。

高田グループでは、水溶性蛋白質についての構造予測法をもとに、膜蛋白質の構造予測法を開発した。現時点で、アミノ酸配列情報のみからの膜蛋白質立体構造予測は現実的でないため、生化学的情報を加味して予測を行う方法を開発し、ATP合成酵素の F_0 -a サブユニットに特化して適用した。

1-2:複合体モデリング

バイオナノマシンの全体(複合体)構造は未決定であるが、構成要素(単体)の構造が概ね既知である、という場合が非常に一般的である。構成要素の構造から全体構造を組み上げる、複合体モデリングは、このような場合に不可欠な計算技術である。本研究では、具体的なターゲットマシン

に即して、既存のバイオインフォマティクスツール群を駆使して、複合体モデリングを行った。とくに、ミオシンVにおいては、複合体モデリングが重要なステップとなった。

1-3: ゆらぎと構造変化の線形応答理論

バイオナノマシンの機能発現では、立体構造変化が中心的役割を果たしている。タンパク質などのナノスケールのサイズでは、熱による構造ゆらぎは立体構造変化を考える上で無視できない大きさを持ち、タンパク質はゆらぎを効果的に利用して構造変化している。そこで、池口グループでは、水、イオンなどの溶媒も含めた原子レベルの分子動力学シミュレーションを行い、タンパク質のゆらぎと立体構造変化の関係を理論化した。

まず、分子結合、立体構造変化、ゆらぎの三者を結びつける統計力学理論を構築した。分子モーターF₁-ATPase を含むいくつかの系に、この理論を適用したところ、実験結果とよく相関する結果を得ることができた。次に、分子シミュレーションからゆらぎの情報を効果的に抽出する方法を開発した。この方法では、従来、検出できなかった、ドメインの回転運動による運動の相関を、明瞭に検出することが可能となった。また、実験との対応では、X線小角散乱実験と分子シミュレーションを結合する試みを行った。従来の方法による結晶構造からのX線小角散乱プロファイルは実験値をうまく再現できなかったが、分子シミュレーションを用い、タンパク質のゆらぎと水和情報に基づいて、X線小角散乱プロファイルを計算したところ、実験値を再現することができた。

1-4: 構造転移

ヌクレオチドなどのリガンド結合状態の変化に起因して、蛋白質が構造変化を起こし構造Aから構造Bに転移する過程は、バイオナノマシンの機能シミュレーションの基礎をなす。高田グループは、大域的に二つの安定状態をもつエネルギー地形、多谷モデル、を提案し、二つの安定状態間の構造転移のシミュレーションを行い、構造転移の統計物理的解析を行った。構造転移の際、構造Aからのわずかな変形の間はエネルギーが擬調和的に振舞うが、構造ひずみがある限界を超えると、立体構造に“ひび割れ(cracking)”が生じ、蛋白質は部分的にアンフォールディングして高エントロピー状態に至ることを見出した。高エントロピー状態は構造可塑性に寄与する。また、蛋白質の構造変化は、しばしば、ヒンジ的とずり的に分類されるが、両者で構造転移の自由エネルギー面に特徴的の差異があることを見出した。

1-3は、構造Aまわりのゆらぎと、それが構造変化する方向とを結びつける微視的理論であるのに対し、1-4は、構造AとBとその間の遷移状態とを、大域的なエネルギー地形の観点からモデル化する研究である。またここで提案した多谷モデルは、以下の粗視化レベルシミュレーションの基盤技術として利用された。

2: 粗視化レベル

粗視化モデルを用いたシミュレーションは、微細情報を捨像し、蛋白質ダイナミクスを大域的なエネルギー地形のなかで捉える手法である。粗視化モデルを用いたソフトナノマシンの作動原理の理論研究は、本プロジェクトで特に独創的部分である。

2-1: ATP合成酵素

ATP合成酵素は、真核生物ではミトコンドリアに存在し、分解の最終段階でプロトン濃度勾配をエネルギー源として、高エネルギー物質ATPを合成する生体分子機械である。ATP合成酵素のF₁部分、F₁-ATPase、は可逆なシステムであり、ATP加水分解によって回転運動を生み出す。その作動原理は、一分子実験などにより詳しく研究されている。特に、国内での研究が盛んである。

高田グループは、従来蛋白質フォールディング研究に使われてきた郷モデルを初めてバイオナノマシンの機能研究に応用し、回転分子モーターF₁-ATPase の回転運動の作動原理を研究した。スイッチング郷モデルによってF₁の回転運動を計算機の中に再現することに成功したこと、計算機中での擬似的アミノ酸置換実験を繰返し、回転運動へトルクを伝えるアミノ酸部位を予測したこと、また化学一力学共役の仕組みとして、always-bi-site モデルを支持する結果を得たこと、が主要な成果である。

2-2:アクトミオシン

ミオシンファミリーは、アクチンフィラメントの上を線形に進む分子モーター群であり、プロセシビティや、方向などが多岐にわたる。わが国で、多くの一分子実験がなされており非常に興味深い分子モーターである。

笹井グループでは、ゆらぎと機能の関連という観点から研究をすすめ、1分子計測で測定されたミオシンIIの1方向への滑り運動が、シミュレーションでも無理なく表現されること、1方向の運動を可能にするのは、ミオシンの構造緩和の1方向性と、ミオシン-アクチン間の相互作用の異方性が適切にカップルするためであることが示された。さらに、使用したモデルの妥当性を批判的に検証することを通じて、1分子計測を始めとした実験と定量的に比較することが可能な、新しい理論的方法を発展させることができる。

高田グループは、笹井グループの成果を受けて、ミオシンVの歩行運動のシミュレーションに取り組んだ。ミオシンVが hand-over-hand 機構によってステップ幅 36nm 程度で歩く様子を計算機内で実現し、軸足はランダムさの少ないパワーストローク的運動をする一方、浮いた足は激しくブラウン運動をする結果を見出した。これらは実験結果とよく一致する。また、浮いた足のモータードメインの向きが、モータードメインのアクチンに沿った動きと相関しており、着地すべき点の近くまで来るとその向きがアクチンへ結合できる向きを向いていることを発見した。これは、ミオシンがなぜ 36nm 程度の歩幅で歩くのかを構造ベースに説明するものである。

2-3:キネシン

キネシンはミオシンとならんで実験的によく研究されている線形の分子モーターである。

高田、笹井、北尾グループがこの問題に取り組んだ。笹井グループでは、ゆらぎと機能の関連という観点から研究をすすめ、キネシン頭部の構造ゆらぎを分析し、局所的なアンフォールディングおよびフォールディングを起こす領域が機能上重要な領域であり、大きな構造ゆらぎと機能発現が互いに深く関わっていることを示した。

2-4:AAA+ HslU

AAA+ATPase は、さまざまな細胞機能に関わっている分子シャペロンの一群である。たとえば、ヒトの蛋白質分解装置であるプロテアソームは、円筒状の形を有しており、その入り口部分がAAA+ATPaseである。HslUVは、プロテアソームのバクテリア版モデル系であり、ATP依存的に特定の基質蛋白質を分解している。そのなかのAAA+ATPase ドメインHslUは、円筒の入り口部分に位置し、ATP加水分解のエネルギーを利用して基質蛋白質を空孔の中に引き込むことで、基質をアンフォールドし、トランスロケートしている分子機械である。

高田グループは、HslUの作動原理を研究した。構造生物的に知られている二つの参照構造、オープン型(空孔の半径が大きい)とクローズド型、をもとに、基質蛋白質トランスロケーションが実現するか否かシミュレーションによって調べた。その結果、ある種の条件が満たされるとATP加水分解に起因するHslU6量体の構造変化によって基質のトランスロケーションが実現すること、このトランスロケーションにはHslUの先端保存部位のTyrとValとの特徴的な動き(パドリング運動と名づけた)が関与しているメカニズムを提案した。パドリング運動では、オープン型からクローズド型への転移と、その逆の転移とで構造変化経路が異なり、一サイクルの間にTyrやValがパドリング様の軌跡を生み出し、それによって基質を一方向的に送り込むことができる。

2-5:Ras

笹井グループは、リガンドの加水分解に伴う構造変化の遷移状態において、リガンドから離れた部位の構造ゆらぎが重要な役割を果たすことを示唆する結果を得た。このように、大きな構造ゆらぎに伴うダイナミックな変化が機能発現に本質的である、という視点が導入され、実験と比較可能なシミュレーション研究の方向を示したことが、本研究での成果である。

3:原子レベル

原子レベルの分子動力学シミュレーションは、生体分子シミュレーション研究における王道であり、原子レベルの情報を得るのに不可欠の研究手段である。超大規模の生体分子シミュレーションを武器として、バイオナノマシンの作動原理研究を行った。

3-1:べん毛

細菌べん毛は、30種類以上の蛋白質分子がそれぞれ数個から数万個集合して構築される生体超分子システムである。細胞内にはべん毛の構築を担う輸送装置、細胞膜には細胞内外のプロトンや Na^+ の勾配を利用して回転力を生み出すモーターがあり、モーターの回転子は回転軸から細胞外のフックにつながっている。フックは更にべん毛繊維 (filament) につながっておりモーターで生じたトルクを繊維に伝達するユニバーサルジョイントとして、べん毛繊維は推進力を生み出すスクリューとして機能する。

細菌べん毛フックは蛋白質 FlgE が約 130 分子会合した長さ約 55nm の生体超分子であり、回転モータが発生するトルクをべん毛繊維に伝達するユニバーサルジョイントとして働くために大きな構造変化を必要とする。直線型フックの立体構造モデルからは、フックが超らせんの構造を形成し機能するには、らせんの内側と外側で分子間距離が約 20 Å も変化する必要があることが示唆されている。

北尾グループは FlgE の 44 量体からなる大規模系 (約 200 万原子) の分子動力学シミュレーションを行い、フックが分子間に存在するギャップを最大限に伸縮することで大きな分子間距離を許容していることを示した (ギャップ伸縮メカニズム)。その際、分子間で水素結合ペアを入れ替える「スライディング」とドメインの「首振り」が低エネルギー構造変化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

また輸送装置に含まれる膜蛋白質 FlhA は、まだその詳細な機能が同定されていないが、べん毛構成する蛋白質を輸送する際のセレクトアとして働いているのではないかという予想もある。

北尾グループは、FlhA の細胞質部位である FlhA_c の長時間分子動力学シミュレーションを行った。この蛋白質はシミュレーションの結果、この蛋白質には周期が 10ns 程度の大規模揺らぎがあり、その揺らぎは細胞質部位を構成する 4 つのドメインのうち 2 つの間の距離が 1nm 以上変化するものであることが示された。初期条件や変異体によっては、2 つのドメインが密着してしまうクローズ構造が安定化することもあり、今後このドメイン運動と機能との関係解明が期待される。

3-2:ATP 合成酵素

池口グループは、ATP 合成酵素の F₁ 部分、F₁-ATPase、の β サブユニットおよび、F_o 部分の c リングの分子動力学シミュレーションを遂行した。その結果、β サブユニットの計算では NMR 実験と一致する結果を得ることができ、構造ゆらぎの中に、分子モーターの機能に重要な β サブユニットの屈曲運動が存在することが明らかになった。この結果は、2-1 の粗視化モデルをサポートするデータとなった。また、c リングの計算では、c リングの空孔にどのようにリン脂質分子が局在するのかが明らかになった。

3-3:AAA+ HslU

高田グループは、HslU の基質蛋白質トランスロケーションの鍵となる、保存残基 Tyr と Val の機能を原子レベルで調べるために、HslU の空孔に基質蛋白質を挿入し、その状態での基質蛋白質のすべり等の運動解析を行った。原子レベルのシミュレーションによって、HslU のクローズド構造では基質蛋白質はほとんど滑らないこと、オープン構造ではある程度滑れることを示した。この相互作用形態の情報は、2-4 の粗視化モデルのパラメータを決定するのに利用された。

2 研究構想及び実施体制

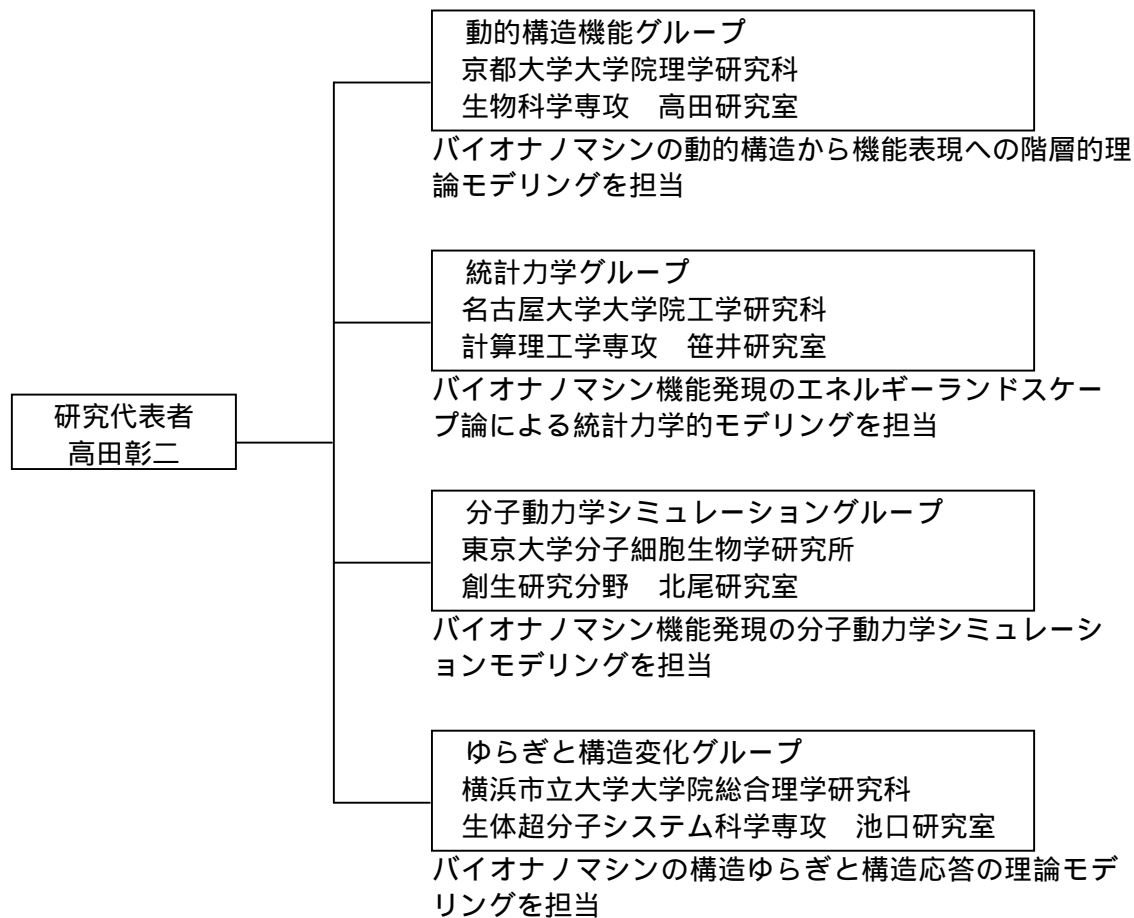
(1) 研究構想

研究開始時に設定した構想は、次のようなものであった。最適な動作をするソフトナノマシンの創製のためには、手本として、バイオナノマシンの作動原理を総合的に理解することが重要であり、そこには新しい理論モデルが不可欠である。本研究は、分子モーターなどのバイオナノマシンの多様な機能発現の機構を、動的な構造情報に立脚して、理論的に解明することを目的とする。そのためにまず、1) 配列情報と各分子の構造情報からバイオナノマシンの動的構造モデリングを行う。次に、バイオナノマシンの階層性に着目して、原子レベルと粗視化レベルの両方から機能発現機構に迫る：すなわち 2) 粗視化レベルの大域的なエネルギーランドスケープ論による機能発現の統計力学的モデリング、及び 3) 原子レベルの機能発現分子動力学シミュレーションを行う。主対象を、 F_0F_1 -ATPase、アクチン、べん毛などとする。理論・モデル・シミュレーションによって個々の系の実験を説明するとともに、そのモデルから検証可能な予測を行い、新しい実験、ソフトナノマシン創製に貢献する。

3年間の研究期間中、上記の構想に大きな変化はなかった。対象とするバイオナノマシンの種類がやや増え、AAA+ATPase、キネシンなどもターゲットとなった。

研究グループ毎の役割を、方法論の観点からと、ターゲットバイオナノマシンの観点からとに分けて記す。方法論からみた大まかな役割分担として、粗視化レベルのシミュレーションは、高田、笹井、また原子レベルのシミュレーションは、北尾、池口がそれぞれ主に担当した。粗視化レベルのなかで、高田グループはシミュレーション、笹井グループは統計力学的手法にやや重きがある。原子レベルでは、北尾グループが具体的なターゲット、細菌べん毛、に絞って研究したのに対して、池口グループは基礎理論としてのゆらぎと構造変化の一般理論に重きを置いた。ターゲットバイオナノマシンとしては、ATP合成酵素を高田と池口が、アクチンを笹井と高田が協力して研究した。また、細菌べん毛を北尾が、キネシンを笹井が、AAA+ファミリーのHsIUを高田が中心になって取り組むなどグループごとの研究も独自に進めた。

(2)実施体制



3 研究実施内容及び成果

3.1 バイオナノマシンの動的構造から機能表現への階層的理論モデリング(京都大学 動的構造機能グループ 高田研)

(1)研究実施内容及び成果

<フォールディングによる構造予測>

配列情報からの動的構造モデリングはバイオナノマシンシミュレーションの出発点として重要な基盤技術である。水溶性タンパク質に関して、構造予測分野でよく使われているフラグメントアセンブリ法に基づく方法を開発、発展させた。これを用いて国際構造予測コンテスト(CASP7)に参加し、上位の成績を示すことができた。

以下の研究では、バイオナノマシンの構造、少なくとも要素構造、が決定されている場合を主対象としたが、唯一の例外は F_0F_1 -ATP 合成酵素の F_0 部分である。 F_0 の中で主要な構成要素の一つ、サブユニット a は膜蛋白質であり構造はいまだ実験的に決定されていない。そこで、当研究室で開発してきた水溶性蛋白質のデノボ構造予測ソフトウェアをもとに、膜蛋白質の構造予測プログラムを作成し、それと生化学実験により得られている補助情報を加味してサブユニット a の構造モデリングを行った。

<複合体モデリング>

バイオナノマシンの分子シミュレーションを行う出発点として通常、生体分子複合体の構造情報が必要である。しかし、柔らかく動くバイオナノマシンの全体構造が結晶解析によって決められることは、稀である。そこで、バイオナノマシンの一部分、構成要素の構造情報をもとに、全体構造をモデル化する技術、複合体モデリング、が不可欠である。本研究課題では、複合体モデリングは主たる課題ではないが、現実的に不可避の問題である。そこで、具体的な問題に即して、既存の方法を組み合わせることで複合体モデリングを行うことにした。具体的に、ミオシンVのシミュレーションでは、個別に構造決定されている、モータードメイン近くの構造(一部はミオシンIIについての構造からモデリングして得た構造)、重鎖の長いヘリックスの一部とカルモジュリン様の軽鎖との複合構造、および二つのミオシン重鎖を結ぶコイルドコイル構造をもとに、ミオシンV全体の複合体構造を得た(図1)。このモデル構造は、後述のアクチンミオシンの研究において、重要な役割を果たした。

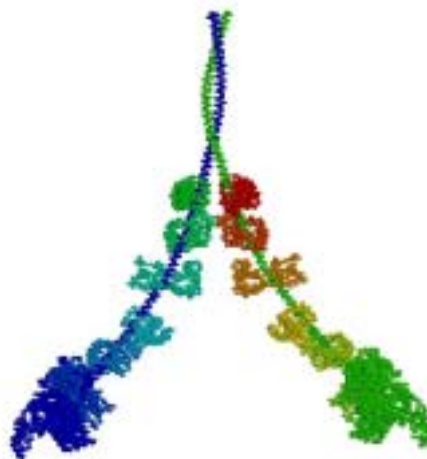


図1 ミオシンVの複合体モデリング。

<ゆらぎと構造変化>

バイオナノマシンの動的機能を理論研究する際、ATP 結合や化学反応の進行に応じて蛋白質が起こす構造変化を、簡便に記述することが不可欠である。物理的にはそれは、相互作用によって誘起される構造転移として表現できる。従って、はたらく蛋白質を理解する上で、構造転移ダイナミクスは本質的役割をする。構造転移ダイナミクスは、特異的 3 次元構造まわりのゆらぎと、高分子的柔らかさとの両面をもっており、それらの中間領域に位置する。つまり、構造転移の始構造・終構造の近くでは、準線形的に小さくゆらいであり、構造転移するとき、構造を部分的に壊してほどこき、終構造へ向けてリフォールディングする。これを表現するには、郷モデル的な要素が必要であるが、それに加えて、二つ（以上）の異なる準安定構造（盆地とよぶ）をもつモデルが必要である。

この二つ以上の盆地をもつエネルギー地形をモデル化するために、まず、各盆地はそれぞれの安定構造（盆地の底）がエネルギー的に最安定となる郷ポテンシャルを適用して準備する。それらを滑らかにつなぎ合わせることで 2 つ以上の盆地をもつエネルギー地形が構築される（図 2）。前節までと同様に、本質的な運動を取り込みながら考えうる限り簡単なモデルを目指した。方法は一意的ではないが、ここでは量子カップリングからヒントを得たモデル化を行った。（たとえばリガンド結合前と結合後の）二つの構造 X_μ ($\mu=1,2$) を用いて、二つの郷ポテンシャル $V(R|X_\mu)$ をまず構築する。それらをつなぎ合わせた多谷ポテンシャル $V_{\text{MultiBasin}}$ を、次の永年方程式の解（のうち小さいほう）で定義する。（厳密には、もう少し細かい注意が必要。詳細は原著を参照のこと）

$$\begin{vmatrix} V(R|X_1) - V_{\text{MultiBasin}} & \Delta \\ \Delta & V(R|X_2) + \Delta V - V_{\text{MultiBasin}} \end{vmatrix} = 0$$

ここで、 Δ はカップリング定数で、構造転移速度を制御し、 ΔV は二状態の相対的安定性を制御する定数である。

一例として、グルタミン結合蛋白質の構造転移シミュレーションを紹介する。こ

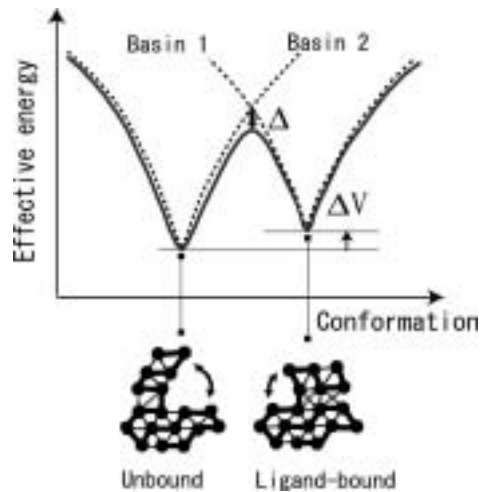


図 2 多谷モデルの概念図。

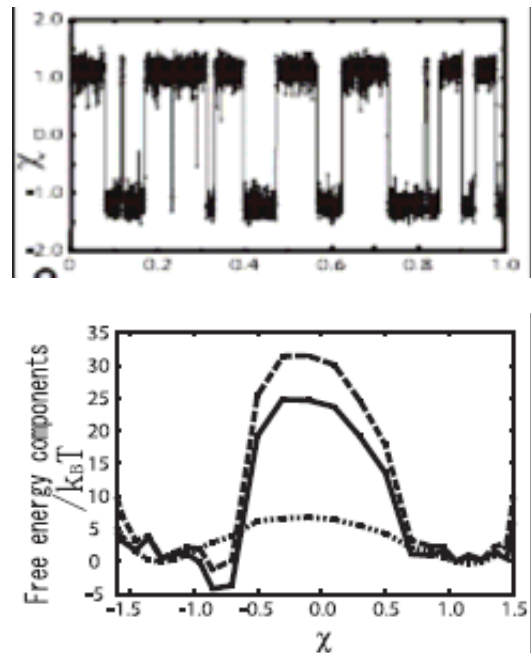


図 3 上は反応座標 χ の時間変化、下は自由エネルギー曲線とそのエネルギー、エントロピーの寄与。

の蛋白質はグルタミン（リガンドである）と結合することで、ヒンジ的な大規模構造変化を起こす。ΔVを調節すると、非結合構造と結合構造とを可逆的に転移するトラジェクトリが得られる（図3上）。ここで、 χ は永年方程式の固有ベクトルの向きで定義される構造変化のオーダーパラメータである（永年方程式に対応する固有ベクトル (c_1, c_2) により、 $\chi = \ln(c_1/c_2)$ で定義した）。 χ に沿った自由エネルギー曲線を描くと、始構造（ $\chi = -1.3$ ）と終構造（ $\chi = +1.3$ ）に極小があり、それらを一つの自由エネルギー障壁が隔てている。

さらに、オーダーパラメータ χ にそって、平均エネルギー曲線およびエントロピー曲線を描いてみると、面白い現象に出会う（図3下）。両端の安定構造 $\chi = \pm 1.3$ から遷移状態へむけて進む際、最初、エネルギーおよびエントロピーはごくゆっくりと増大する。それが変化の途中 $\chi = +0.7$ で急激に様子が変わり、エネルギー、エントロピーとも急増する。急激なエントロピーの増大は、ひもが部分的にほどけた（クラッキング）ことを示唆している。遷移状態における障壁の高さをみると、エネルギーのみでは $32k_B T$ という相当大きなエネルギー障壁を示すのに対して、エントロピーの増大がその自由エネルギー障壁 ($7k_B T$) を大きく下げる。固体的な蛋白質が部分的に壊れることで生じる高分子的柔らかさが、構造変化を容易にしていることがわかる。

次に、構造変化のトポロジックな特徴が構造転移経路に定性的差異を生じる例を紹介する。リガンド結合前と後の蛋白質の構造の差異を俯瞰的に眺めると、その多くがヒンジ運動とずり運動に大別できることが知られている。そこで、ヒンジ的運動の例としてグルタミン結合蛋白質、ずり運動の例としてS100A6を取り上げ、その構造転移を比べてみよう。S100A6は、カルシウムイオンと結合することで、ずり運動の構造変化を起こし、1つのヘリックスが86度回転する。この2つのタンパク質の構造変化の自由エネルギー面を計算して描いた。反応座標として、コンタクト¹の形成率、Qscoreを使う。構造1,2に特有なコンタクトの形成率を $Q(\text{構造1})$, $Q(\text{構造2})$ としてそれらを反応座標として自由エネルギー面を描いた（図4）。グルタミン結合蛋白質については、構造変化の自由エネルギー面が斜めに直線状に伸びていることが分かる。これは、構造遷移において初期構造に特有なコンタクトの消失と、終構造に特有なコンタクトの形成とが同時進行することを示している。この場合、構造遷移は協同的であるといえる。一方、S100A6については、構造変化経路がL字型になっていることが分かる。これは、初期構造に特有なコンタクトがいったん消失した後、終構造に特有なコンタクトが形成することを表す。つまり、構造遷移は古い構造の消失と新しい構造の形成が逐次的に進んでいる。この定性的差異の理由は次のように推察できるだろうか。ずり運動では、鍵となるアミノ酸がコンタクトする相手を変える、というタイプのコンタクトの変化が支配的であるため、逐次的進行が必須であるのに

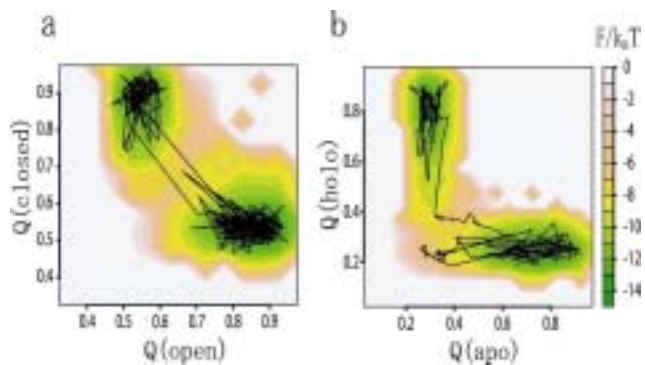


図4 構造変化の自由エネルギー面。二つの構造それぞれに特有のコンタクトが形成している割合を縦、横軸にとってある。a) グルタミン結合タンパク質、b) S100A6。

¹ あるアミノ酸対が、あるカットオフ距離以内にあるとき、この対はコンタクトしていると定義する。

対して、ヒンジ運動では、消失するコンタクトと新しく形成するコンタクトは別のアミノ酸集合である傾向があり、同時進行することが可能である。

< ATP合成酵素、F₁-ATPase >

ATP合成酵素は、真核生物ではミトコンドリアに存在し、分解の最終段階でプロトン濃度勾配をエネルギー源として、高エネルギー物質ATPを合成する生体分子機械である。ATP合成酵素のF₁部分、F₁-ATPase、は可逆なシステムであり、ATP加水分解によって回転運動を生み出す。その作動原理は、一分子実験などにより詳しく研究されている。特に、国内での研究が盛んである。

F₁-ATPase は ATP 加水分解エネルギーを利用して回転する生体ナノマシンである。F₁-ATPase の構造は、各々3つのサブユニットがリングを形成し、この中心を回転子であるサブユニットが貫いている。これまでに、F₁-ATPase の回転を1分子で実際に観測することによって、多くの回転メカニズムが明らかにされてきた。しかし、これら1分子実験は、回転子の先につけてある大きな目印を観測しており、分子の動きを直接観測したものではない。そのため、分子構造に基づいた回転メカニズムを明らかにするために、全原子モデルを用いた分子動力学シミュレーションが行われてきた。しかしながら、F₁-ATPase 分子は非常に巨大(アミノ酸数約3000)であるため、ミリ秒かかる回転を再現することは全原子モデルでは困難である。そこで、分子構造を粗視化した郷モデルを拡張してシミュレーションを行い、回転メカニズムの解明に迫った。

F₁-ATPase の立体構造を眺めると次のようなことが分かる。サブユニットはヌクレオチドと結合している(いない)ときには閉じた(開いた)構造(以降それぞれβ_{TP}・β_Eと表記)をしている。すなわち、サブユニットはATP結合・ADP解離に伴いヘリックス部分を開閉させ、ヒンジ型の動きを示すと考えられる。この構造変化を再現するために、前述の多重ファネルモデルを簡素化したスイッチング郷モデルを用いた。このモデルでは、サブユニットのATP結合に伴う構造変化は次のように扱う。タンパク質は、「ATPと結合して“いない”状態：E」と、「ATPと結合して“いる”状態：TP」とで、それぞれエネルギー関数：V(E)・V(TP)と最安定構造β_E・β_{TP}を持つと考える。そして、ATP結合反応をシミュレーションする場合、エネルギー関数をV(E)からV(TP)に切り替え、V(E)で最安定構造であるβ_Eを励起しエネルギー的に不安定にする。そうすると、サブユニットは、β_EからV(TP)における最安定構造β_{TP}に緩和、すなわちフォールディングするのである。

次にF₁-ATPase全体構造のモデルについて説明する。F₁全体では、3つのサブユニットが交互に並び、サブユニット界面にATP加水分解サイトを形成している。そこで、隣り合うサブユニットをATP加水分解ドメインと考える。そして、例えばADP1個とATP1個結合している時の、サブユニットのエネルギー関数は、V₃₃(DP, E, TP)

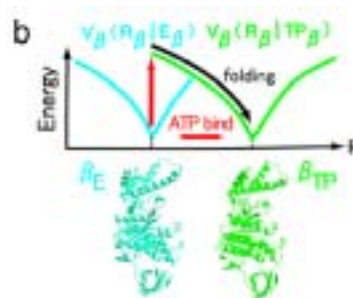


図5 F₁-ATPase の構造とスイッチング郷モデルの模式図。a) F₁-ATPase の構造。リング状のα₃β₃六量体のなかで回転子γが回転する。b) スwitching郷モデルの概念図。最初初期ファネル(青色)にいた分子が、あるとき緑のファネルに遷移し、その後緑のファネル上を構造変化する。

と表現する。1 番目の ATP 加水分解ドメインから ADP 解離反応をシミュレーションする場合は、 $V_{3,3}$ (DP, E, TP)から $V_{3,3}$ (E, E, TP)にエネルギー関数をスイッチする。次に、サブユニットとサブユニット間の相互作用について説明する。この相互作用としては、立体障害のみを考慮し、サブユニットを無理やり一方向に回転させるような周期的なポテンシャルは一切考慮しなかった。すなわち、サブユニットの構造変化によって生じるサブユニットとの立体障害によって、サブユニットがどのように振舞うのかを観測するのである。最後に、 F_1 -ATPase を固定するために、サブユニットのN末1残基、サブユニットのC末1残基をバネで初期位置に固定した。

3つの加水分解サイトから、ATPを1個加水分解したことに対応する反応 - 1) 1番目のサイトからADPが解離、2) 2番目のサイトにATPが結合、3) 3番目のサイトのATPが加水分解 - が同時に起きた時(エネルギー関数を $V_{3,3}$ (DP, E, TP)から $V_{3,3}$ (E, TP, DP)にスイッチする) どのようにサブユニットが振舞うのかを観測した。30000ステップのときにエネルギー関数をスイッチすると、サブユニットが120°回転した。サブユニットが構造変化するにつれて、サブユニットが回転していることが分かる。このシミュレーションから、回転には疎水性相互作用や静電相互作用よりも立体障害、言い換えるとタンパク質の形状そのものが機能発現に重要であることが分かる。

次に、サブユニットのどの部位が回転に重要であるかを明らかにするために、サブユニットのアミノ酸残基をN末からC末にかけて5残基ずつ順番に、サブユニットとの立体障害を消して上記のシミュレーションを繰り返した。つまり、サブユニットの立体障害を消してシミュレーションを行い回転しなくなったとき、その部位が回転に重要であると考えるわけである。その結果、3つの部位が回転に重要であることを明らかにした。

F_1 はATPを1個消費するたびに120°ずつ回転するが、この120°ステップは90°と30°のサブステップに分解されることが知られている。詳細は省略するが、これらのサブステップは、図6のような回転触媒機構、always-bi-siteモデルのもとで、構造変化のシミュレーションを行うとサブステップが再現できることを見出

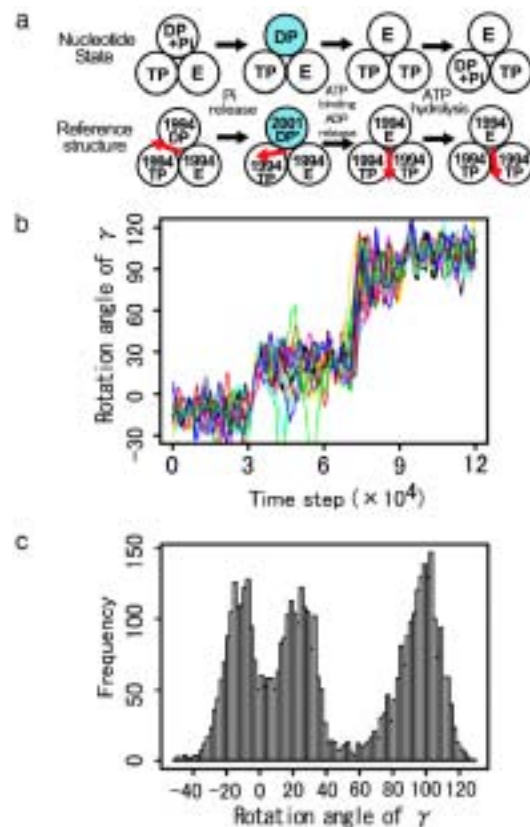


図6 always-bi-site モデルによるシミュレーション。
a) 化学反応スキーム、b) 回転角の時間変化、c) 回転角のヒストグラム

した。

以上の結果をまとめると、ヒンジ動きがどのようにして回転運動に変換されるのか直感的に理解できる。図 6 a の左端から 2 番目へ進む際、(上の) サブユニットがリン酸を解離し、「閉じた構造」から「半分開いた構造」に変化する。この構造変化によって、サブユニットの動ける空間が確保され 30° 回転する。その後ピンク色のサブユニットが ATP に結合し、「開いた構造」から「閉じた構造」に変化し、を押す。が押されると同時に、図 6 a の上のサブユニットがアロステリック効果を受け ADP を解離し、「閉じた構造」から「開いた構造」に変化する。これらの動きによって、サブユニットが 90° 回転する。

<アクトミオシン>

ミオシンファミリーは、アクチンフィラメントの上を線形に進む分子モーター群であり、モータードメインの数、プロセシビティや、進む方向などが多岐にわたる。たとえば、歴史的に長く研究されてきた筋肉ミオシン(ミオシンII)は、モータードメインを二つもち(双頭)、アクチンのプラス端に進む。一分子で見るとそのプロセシビティは低くすぐにアクチンから解離する。また、ミオシンVは、真核生物で細胞内オルガネラ輸送に関わる輸送タンパク質であり、ミオシンIIと同様、双頭、プラス端に進む性質をもつが、こちらはプロセシビティが高く、一分子でアクチンから解離することが稀である。作動原理の研究としては、一分子でアクチンから解離せずに働くモーターが便利であるなどの理由により、近年、ミオシンモーターの作動原理研究ではミオシンVが重用されてきている。

ミオシンVは、二本の重鎖の各々に、そのN末端にモータードメイン、途中長いヘリックスを形成するネック領域、C末端にコイルドコイルを形成する領域をもつ。二本の重鎖は、C末端のコイルドコイルの部位で二量体を形成し、全体としてY字型の形状をしている。輸送するオルガネラはコイルドコイルの先に結合する。各重鎖のネック領域は、相対的に長く、カルモジュリン様のタンパク質(軽鎖)が6個結合している。(図1参照)

これまでの一分子実験から、ミオシンVは、プラス端に向けて、プロセシブに歩く。また、歩く際、両方の足(モータードメインとfoot、ネックをlegと見立てる)を交互に前に出して歩くことが分かっている。これは hand-over-hand 機構と呼ばれる。また、歩幅は、確率的に分布し一意に定まっていないが、その平均は 34.8nm であることが調べられた。アクチンのらせん半ピッチが 36nm であることから、ミオシンは概ねアクチンのらせん半ピッチに合わせた歩幅を持つように進化したものと考えられる。

高田グループでは、ミオシンVをターゲットとし、その歩行運動の分子シミュレーションを実現させ、作動原理を探求した。ミオシンVの“一步”は、少なくともモータードメインの 72nm 程度の移動を含み、原子スケールからみると非常に大規模な運動である。分子シミュレーションでこのような大規模な運動を実現した例は、恐らく報告されていない。そこで、重要な分子構造情報を維持しつつ、ある程度大胆な粗視化を行ったモデルを構築する必要がある。本研究では、タンパク質の粗視化モデルとして、いわゆる郷モデルよりもさらに粗視化を進めた弾性ネットワークモデルENMを基に、新しい粗視化モデルを構築した。新しいモデルでは、ENMの弾性のうち非局所相互作用に属するものは、ある限界以上のばね伸張に対しては、結合が切れて弾性が働かないものとした。部分的にアンフォールディングあるいは“ひび割れる(cracking)”モデルなので、ENMCと呼ぶ。

ミオシンV全体の構造は、実験的に決定されていないので、種々のバイオインフォマティクスツールを駆使して、複合体モデリングを行った。モータードメイン+ネックの構造として、ネックがアップ状態のプレストローク型と、ネックがダウン状態のポストストローク型と二つのコンフォメーションをもつと仮定し、構造モデルをそれぞれ構築した。それぞれの構造を参照とする、二つのENMCモデルを構築することができる。F₁-ATPase のシミュレーションと同様に、各モータードメインのヌクレオチド状態の変化に起因して、ENMCモデル(アッ

プ)からENMCモデル(ダウン)へスイッチを起こすことで、大規模場構造変化を誘起することが出来る。

シミュレーションのプロトコルとしては、ステージ1では、両モータードメインがアクチンと強く結合し、前足はアップ状態、後足はダウン状態をそれぞれ安定にとるエネルギー関数で、 5×10^6 万ステップの分子動力学シミュレーションを行った。その後、ステージ2では、後足モータードメインとアクチンとの引力をなくし、後足をアップ状態が安定になるエネルギー関数に変化させた後、 5×10^6 万ステップの分子動力学シミュレーションを行った。最後に、ステージ3では、前足(着地している足)をアップからダウン状態を安定にするエネルギー関数に変化させ、着地している足のパワーstrokeを起こさせた。ステージ3では、 100×10^6 万ステップのシミュレーションを行った(図7)。

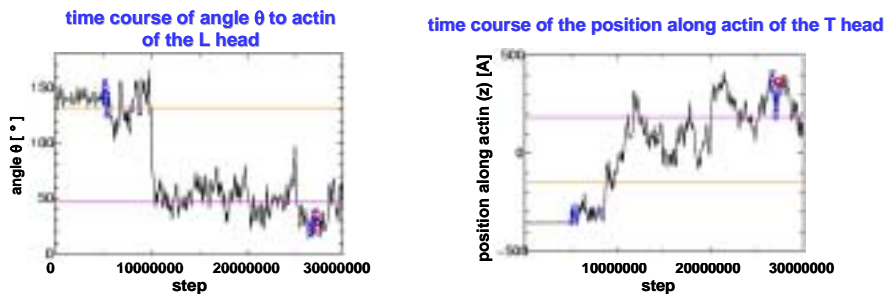


図7 ミオシン両足の運動。左図：軸足のネックの向きの時間変化。右図：浮いている足のモータードメインの位置(アクチン繊維方向)。最初の 5×10^6 step がステージ1、次の 5×10^6 step がステージ2、残りはステージ3。

初
浮いている足(初期状態の後足)のモータードメインが接近するアクチンについて調べた。ミオシン-アクチンの結合部位間の距離が 45 \AA 以下になった時引力圏内に入ったと仮定し、浮いている足のモータードメインが最初に接近するアクチンの位置を調べた。これは非常に広すぎる分布をもち、実験のステップサイズ分布と一致しなかった。次に、ミオシン-アクチンの結合部位間の距離が 45 \AA になり、かつ、結合面の向きがある閾値内のずれにあるときを引力圏内と仮定し、最初にこの条件を満たすアクチンの位置を調べた。結果、最頻が13番目のアクチン、2位が11番目、3位が9番と15番目という結果になった。(図8)これは、石渡、木下グループの一分子実験の結果と非常によく一致する。すなわち、ミオシンが“正しい向き”でアクチン結合部位に接近するという条件が、ステップサイズの決定要因として重要な役割をしている。それでは、なぜ 36 nm 近く以外の位置ではミオシンモータードメインが正しい向きに向かないのか。実は、モータードメインの向きと、モータードメインのアクチン繊維にそった移動距離とに相関がある(図9)。ステージ3の初期状態では、モー

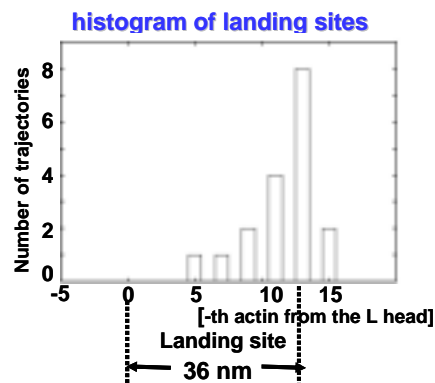


図8 浮いている足のミオシンモータードメインが、正しい向きで最初に接近したアクチンの場所の頻度統計

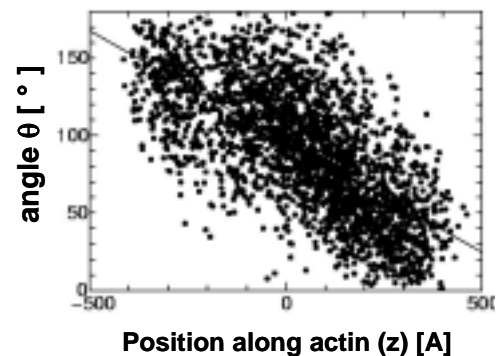


図9. ミオシンモータードメインの向きとアクチン繊維方向の位置との相関図。

タードメインは、正しい向きのほぼ反対を向いている。それが、アクチン繊維に沿って進むうちに徐々に正しい方向に向きを変えていく。そして、ほぼ 36nm 近くでミオシンの向きが、アクチン結合に適した向きになることが可能になっている。これは、ミオシンの高次構造の中にデザインされた構造特性である。

次に、ミオシンの両足の運動の特性を調べた。着地している足のネックの向きは、それほど大きく揺らいでおらず、この足のネックがアップ状態からダウン状態に転移する際に、パワーストローク的運動を起こす(図7a)。他方、浮いている足の運動をみると、モータードメインの動きは、拡散運動であり、コイルドコイルの位置を中心にランダムに揺らいでいる(図7b)。これらの運動特性は、結果を解析中の 2007 年に発表された、Spudich グループおよび木下グループの結果とよく合う。シミュレーションによる揺らぎの中心は、軸足の位置から見て約 20nm 程度のところである。このことから、モータードメインがアクチンに接近するという条件からだけでは、36nm のステップサイズが説明できないことは明らかである。

ミオシンの運動特性には、ネックのある程度の堅さが重要な役割をしている。計算機上で、各ネックについてのカルモジュリン様の軽鎖のいくつかをはずしてみると、運動特性は変化し、正しいステップサイズをとる割合が減少した。

以上、非常に荒削りなモデルを使ったシミュレーションではあったが、ミオシンの運動の重要な部分を捉えることに成功し、ステップサイズの決定要因(の一つ)を明らかにすることができた。

< AAA+ ATPase, HslU >

AAA+ATPaseは、さまざまな細胞機能に関わっている分子シャペロンの一群である。たとえば、ヒトの蛋白質分解装置であるプロテアソームは、円筒状の形をしており、その入り口部分にAAA+ATPaseが存在する。プロテアソームのバクテリア版モデル系の一つにHslUVがあり、プロテアソーム同様円筒形をしており、ATP依存的に特定の基質蛋白質をその空孔の中に送り込んで、空孔内部で分解している。そのなかのAAA+ATPaseドメインHslIUは、円筒の入り口部分に位置し、ATP加水分解のエネルギーを利用して基質蛋白質を空孔の中に引き込むことで、基質をアンフォールドし、トランスロケートしている分子機械である。(図10)

HslIUの6量体リング構造は、種々のヌクレオチド状態のものが報告されている。空孔径の大きさでみて、もっとも大きな空孔径をもつオープン型は3つのヌクレオチドをもち、もっとも小さな空孔径をもつクローズド型は6つのヌクレオチドが結合している。ATP加水分解サイクルにおいて、どのようなヌクレオチド状態を経て、どのように構造変化するのか、その詳細は全く分かっていない。本研究では、もっとも簡単なモデルとして、オープン型、クローズド型の二つの構造のみを用い、ATPサイクルにおいて6量体リング構造がこの二つのコンフォーメーションの間を転移するものと仮定した。

HslIUのオープン-クローズド間の構造変化を、上記の多谷モデルを用いてシミュレーションすると、興味深い構造変化の様子が観察された。すなわち、プロテアーゼドメインHslIVとの界面を固定してシミュレーションを行うと、HslIUのポア(HslIUの空孔の中でもっとも狭く

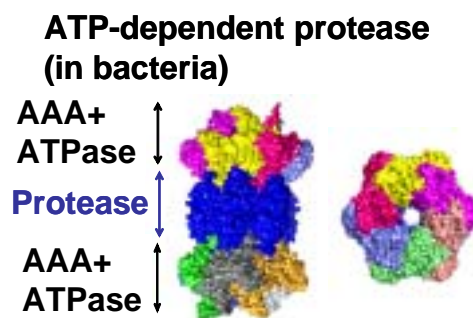


図10 HslUの構造。全体は円筒型、入り口にAAA+ATPase、中央にプロテアーゼドメインがある。

なっている場所)の保存アミノ酸Tyrは、空孔径の変化とともに、空孔の軸にそった上下運動(HsIUの6回対称軸をz軸として、基質が進入してくる方向を上、HsIVが配置される方向を下と呼んでいる)を起こす。すなわち、オープン型ではTyrが上に、クローズド型ではTyrが下を向いている。Tyrの上下運動は10Åを超える大振幅であった。

次に、オープン型、クローズド型、それぞれにおいて、その空孔にペプチドを挿入し、原子レベルの分子動力学シミュレーションを行った。オープン型、クローズド型、ともに、普通にシミュレーションする限り、ペプチドは空孔に沿ってそれほど顕著に滑ることは出来なかった。他方、ペプチドを下向けに弱く引っ張ると、数ナノ秒のシミュレーション時間において、クローズド型ではペプチドはその中のリジンなどの長い側鎖が障害となってほとんど滑れないが、オープン型ではペプチド側鎖が少し構造変形することで比較的簡単に滑れることが明らかになった。オープン型、クローズド型ともに、空孔径は基質が抵抗なく滑るほどには広くないが、オープン型では少しの力が掛かれば滑ることが可能だという知見を得た。

原子レベルのシミュレーションから得られたこの情報をもとに、粗視化モデルをデザインした。HsIU6量体リングの中に、基質タンパク質を通し、粗視化モデルによってHsIUの2状態(オープン型、クローズド型)構造変化を繰返し行った。この際、シミュレーションの便宜上、基質タンパク質をz軸上に固定し、そのタンパク質レールを通したHsIUの上下運動を観察した。HsIUが上に進む、ということが、“基質タンパク質が下にトランスロケートされること”に対応しており生理的な運動方向である。HsIUと基質タンパク質の間には疎水性相互作用と立体障害のみを考慮に入れた。立体障害は、原子レベルのシミュレーション結果をもとに、基質が自由に拡散することはないが、弱く引っ張ればオープン型でのみ滑ることができるようなパラメータを採用した。粗視化モデルシミュレーションの結果、HsIUは、上下に揺らぎながらも、全体として上に進むことが観察された。

なぜ、上向きに進むことができたのか、探求してみたところ、非常に興味深いことに気がついた。すなわち、オープン型からクローズド型への構造変化と、逆のクローズド型からオープン型への構造変化とで、経路が異なり、構造変化経路がサイクル様に回っていることが分かった。すなわち、オープンアップからクローズドダウンへの転移の場合、まず、空孔径がクローズドに近づき狭い空孔になった後、Tyrがアップからダウンへ構造変化する。逆に戻るときには、空孔径がオープンになった後、Tyrがダウンからアップへの構造変化を起こす。この経路のずれが原因で、アップからダウンへの変化では基質を強く下に押すのに対して、ダウンからアップへはある程度滑って上がってくる事ができる。Tyrの動きは、横から見るとボートを漕ぐ際のパドリングに類似している。パドリング機構によって、基質タンパク質は一方向的にトランスロケートされている。

(2)研究成果の今後期待される効果

生物学や生物工学において、これまで物理的計算、シミュレーションの果たす役割は大きくなかった。本プロジェクトにおける一連の研究で、分子構造レベルで、生体分子モーターが動く様子を、計算機の中に構築することが可能になった。計算機の中で動いたもの(ムービー)を眺めてみると、分子が躍動する様子が明白になる。ミオシンの歩行運動における、ブラウン運動の利用仕方などは、生体分子モーターの典型であり、教訓的である。今後、より強力なコンピュータに後押しされて、より高い分解能、より高い精度でのシミュレーションが可能になり、実験では知ることが出来ない原子レベルの詳細が計算機のなかでだけ調べられる時代になるであろう。本研究成果は、シミュレーション研究が生体分子機械を理解するのに役に立つ、ということを示した。今後このような研究を活性化するのに一助となったと考えている。

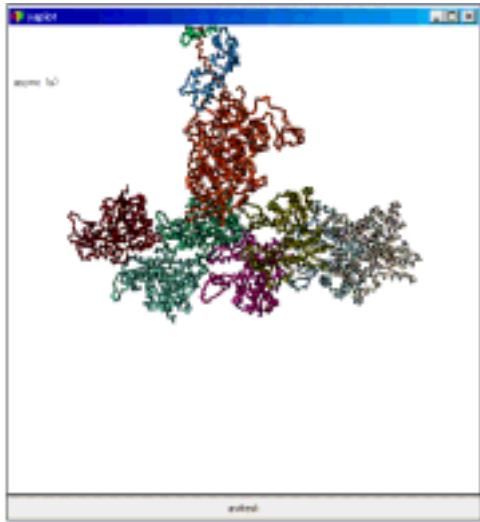
生体分子モーターは、熱ゆらぎとそれほど違わないエネルギー入力を利用して、高効率でエネルギー変換を行う。生体分子機械は一般に、人工の機械と違う原理で作動している。生体分子機械が作動している原理を、良く理解することは、今後、新しい原理で動く機械を人が作り出していくために重要である。蛋白質構造に織り込まれたF₁の巧みな動き、ブラウン運動をうまく利用したミオシンの歩行運動など、シミュレーションにより分子自体の動きが直接見えたことで、生体分子機械の作動原理の理解を進めることが出来た。

3.2 バイオナノマシン機能発現のエネルギーランドスケープ論による統計力学的モデリング(名古屋大学 統計力学グループ 笹井研究室)

(1)研究実施内容及び成果

<アクトミオシンにおける偏りのあるブラウン運動>

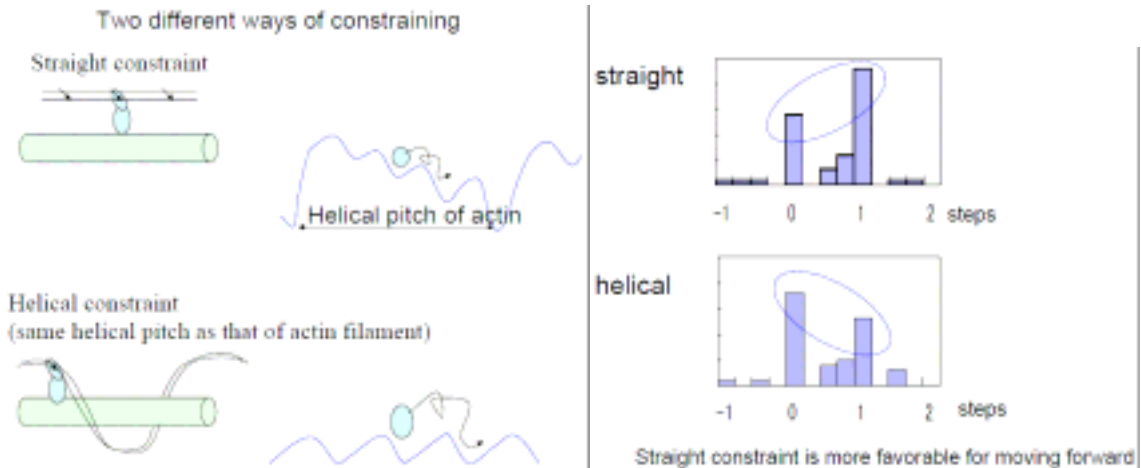
アクトミオシン系におけるミオシンは、現在広く信じられているようにレバーアーム運動によってATPの化学エネルギーを力学的な仕事に変えているのか？それとも、1分子計測が明瞭に示したようにミオシンは、アクチンフィラメントの上を1方向に偏ったブラウン運動をして移動することにより、仕事をするのか？この論争は、バイオナノマシンの基本問題に関する論争として強い関心を集めてきた。アクトミオシン系の運動を表す計算機シミュレーションが可能となれば、この論争の解決に向けて、重要な貢献をすることができるはずである。しかし、対象とする系の大きさや時間スケールは、通常的全原子レベル分子動力学計算の範囲を大きく超えているため、自由度を減らした効果的な粗視化モデルを構築することが重要である。



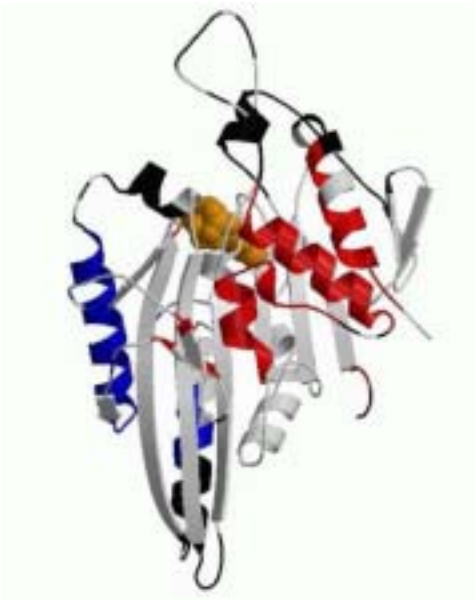
本研究では、左図のような、アクトミオシン系の粗視化モデルを構築した。このモデルでは、アミノ酸残基は α 炭素で代表されており、蛋白質は α 炭素のビーズをつないだひもとして表現されている。また、1分子計測の状況を模擬して、ミオシンのヘリックスロッドの先端は、カーテンレースのような空間に固定された線に沿って動くとは想定している。左図は、ADP, Pi を放出した状態のミオシンがアクチンフィラメントに接近するとき、弱い結合から強い結合へ移る過程をシミュレートした計算トラジェクトリーのスナップショットである。弱い結合では、ミオシンのループ上の正電荷とアクチン表面上の負電荷の相互作用が働き、ミオシンが弱く結合するとともに、部分的な構造変形やアンフォールディングが発生する。この変形したミ

オシンが、低エネルギー構造である強く結合した状態へ向かう緩和と同時進行する過程として、アクチンフィラメント上を一方向に滑る様子が示された(Terada, Takano, and Sasai 神戸、ソウル、北京での国際会議で発表。論文準備中)。

下図は、ミオシンロッドの先端の運動を拘束するルールが、アクチンフィラメントに沿って平行にまっすぐな場合とフィラメントの周りにまきつくヘリカルな場合を比較した結果である。ルールのヘリカルピッチをアクチンのヘリカルな構造のピッチと同じにすると、アクチンフィ



ラメントのヘリカルな構造が運動に大きな寄与をしないように拘束条件を課していることになる。20本程度のトラジェクトリをアクチンモノマーに相当する長さの単位で何歩進むか、という頻度を比較すると、レールがまっすぐな場合のほうがミオシンの進む頻度は大きくなり、アクチンフィラメントのヘリカルな構造がミオシンの運動に寄与していることが示された。



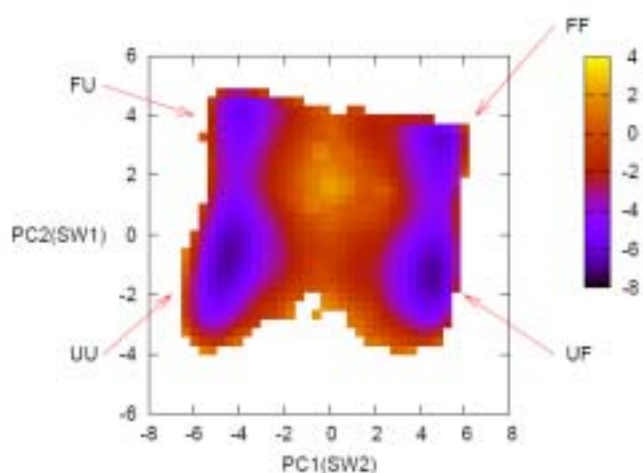
<キネシン頭部の構造ゆらぎ>

キネシンは細胞内輸送を担う分子モーターとして、重要な蛋白質である。本研究では、精密化された格子模型と、コントロールされた仕方で排除体積効果の増減を行う multi-self-overlap ensemble 法という2つの計算手法を組み合わせる (Kenzaki and Kikuchi, (2006) CPL)、キネシン頭部の構造ゆらぎを計算し、キネシンの動作機構に関する解析を行う

この手法によって、ネイティブ状態にあるキネシンモノマーの頭部を扱うと、モノマー内のペアが離れたり、接近したりする構造ゆらぎを計算することができる。 i 番目と j 番目の残基ペアが接近しているときを $x_{ij} = 1$ 、離れているときを $x_{ij} = 0$ とおき、熱平均を $\langle \Lambda \rangle$ と書いて、構造ゆらぎを

$$M_{ij,kl} = \langle x_{ij} x_{kl} \rangle - \langle x_{ij} \rangle \langle x_{kl} \rangle$$

と表すと、行列 $M_{ij,kl}$ の固有値が大きい固有ベクトルは、この蛋白質の構造ゆらぎのまとまりを表現していると考えられる。上図では、固有値が最大の構造ゆらぎのまとまりを赤で、2番目に大きい固有値に相当する構造ゆらぎのまとまりを青で表している。赤い部分は switch II 領域を含んでいるので、これを SWII サブドメイン、青い部分を含んでいるので SWI サブドメインと呼ぶことにすると、SWII サブドメイン、SWI サブドメインはミリ秒の時間オーダーで、それぞれ独立にアンフォールディング/フォールディングを繰り返す構造の単位であることがわかる。



左図は、SWII サブドメインのゆらぎを表す座標 PC1(SWII)と SWI サブドメインのゆらぎを表す座標 PC2(SWI)を横軸、縦軸として描いた自由エネルギーランドスケープである。2つの構造単位のアンフォールディング/フォールディングに相当して4つの谷が存在することがわかる。これらの領域のBファクターからは大きなゆらぎは読み取れない。Bファクターで捕えられるタイプのゆらぎではなく、アンフォールディング/フォールディングを含む遅い大きなゆらぎがこれらの領域を特徴付けていると考えられる。

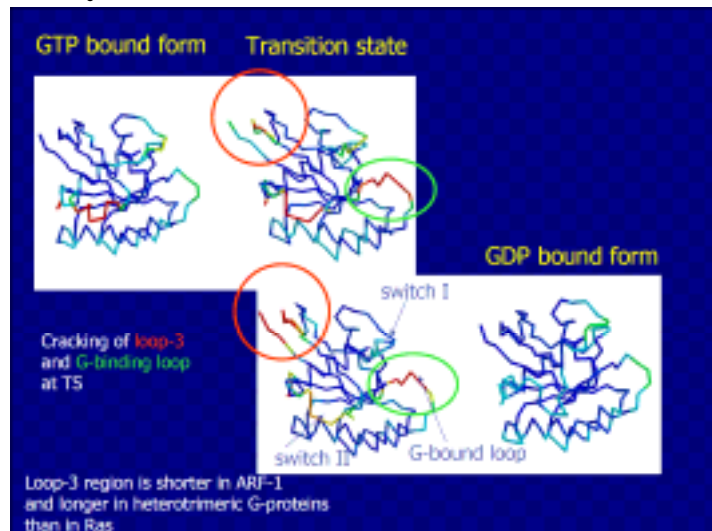
SWII サブドメイン、および SWI サブドメインは ATP 加水分解のサイクル中で大きな構造変化を起こす部分を含んでいる。とりわけ、SWII サブドメインは微小管への結合部位を含んでおり、また、neck linker に隣接している。こうしたことから、アンフォールディング/フォ

ルディングを含む遅い大きなゆらぎがキネシンの機能発現に重要な役割を果たしていると推測される(Kenzaki and Kikuchi, (2008) Proteins)。

< Ras 蛋白質の構造ゆらぎ >

Ras-p21 は GTP を結合している間は、他の複数種類の蛋白質と結合し、情報を伝えることができるが、リガンドが GDP になったときには結合することができなくなり、情報の流れはとまる。このようにヌクレオチドの加水分解によりスイッチが切り替わるバイオナノマシンである。

本研究では、Portman, Takada, and Wolynes の統計力学的方法を拡張して、Ras の GTP 結合型から GDP 結合型への構造変化の過程を計算し、とくに、遷移状態付近の構造ゆらぎを解析した。GTP 結合型から GDP 結合型への変化で、switch I 領域と switch II 領域の変化が大きいことは良く知られているが、計算結果ではこのほかに、右図で緑の円で囲った G-bound 領域、および、赤い円で囲ったループ 3 領域の構造ゆらぎが遷移状態で大きくなることが示された。

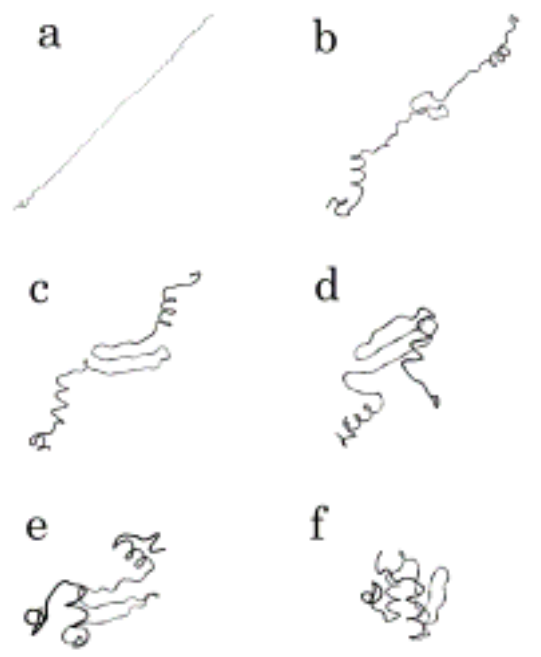


ヌクレオチドと離れた部分の構造がゆらぐことにより構造変化のひずみが開放され、エントロピーが増大して遷移状態の自由エネルギーを下げていていると考えられる。このように計算で予測された部位を制御することで、構造変化の速度をコントロールすることが可能かもしれない(Terada, Ohguchi, Sasai, 名古屋での国際会議で発表、論文準備中)。

< 構造予測の新しい方法 >

アミノ酸配列が与えられたときに、その構造を計算機で予測することは、分子生物学の長年の課題であったが、バイオナノマシン研究の基礎技術としても重要である。与えられた配列が既知の構造の配列と似ている場合は、既知の構造をテンプレートとして用いることにより、高精度の予測が可能であるが、与えられた配列が既知構造のどれとも似ていない場合、未だその予測精度は低く、新しいブレークスルーをもたらす技術の開発が必要とされている。本研究では、フォールディングを模した動力学シミュレーションによる新しい方法を開発した。

この方法では、蛋白質は α 炭素の繋がったひもとして表現されているが、



配列に沿って9残基の窓を定義する。この窓の断片配列がとり得る構造をいくつかデータベース中で探索して、局所構造候補とする。断片配列が局所構造候補をとればエネルギーが下がるような多体エネルギー関数を定義し、その総和から、このモデルの蛋白質のポテンシャルエネルギーを得る。こうして得られたポテンシャルエネルギーから導かれる力に熱ゆらぎに起因するランダム力を加えた力にしたがって運動するひもの様子を示したのが右図である。ネイティブ構造へ向かってフォールドしてゆくトラジェクトリーのスナップショットが集められている。

この方法を用いて、本研究では国際立体構造予測コンテスト、Critical Assessment of Techniques for Structure Prediction (CASP)に参加した。テンプレートに頼らずに、未知の構造を予測する部門で、上位の成績を修めることができた。次の図はCASPに出題された構造の例と、対応する我々の予測構造を比較した図である (<http://predictioncenter.org/casp7/> 参照)。

フォールディングを模した動力学による方法は、連続的なひもの変形によって複雑な形をスムーズに生成することができ、より大型で複雑な蛋白質の構造予測にとって有利な手段を提供すると思われる。また、物理的なフォールディング過程を模していることから、この方法をバイオナノマシンの動作機構シミュレーションに適用することも意義があると思われる (Sasaki, Cetin, Sasai, (2008) Biochem. Biophys. Research Comm.)。

予測構造
Sasaki-Sasai
GDT_TS=62.88,
RMSD=4.03Å
RANK=7 / 533models

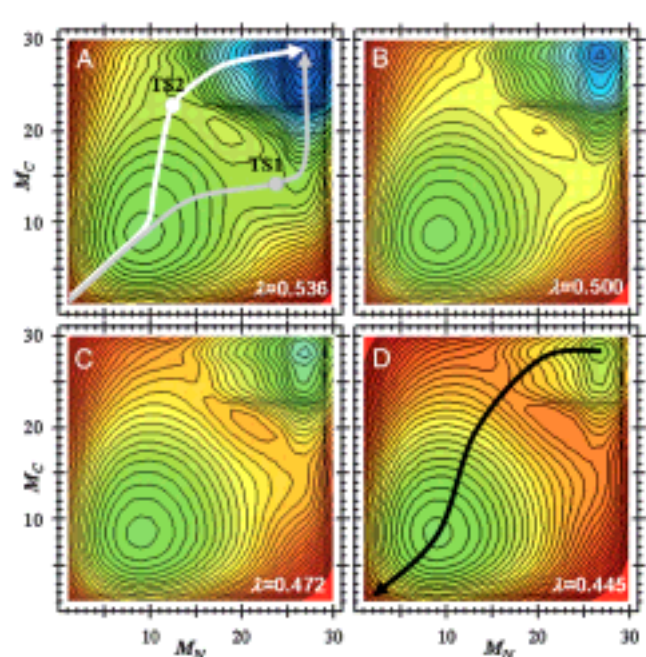
実測構造
T0283_D1
97 residues TBM

予測構造
Sasaki-Sasai
GDT_TS=51.23,
RMSD=10.1Å,
RANK=10 / 545models

実測構造
T0354
122 residues TBM

<対称性の高い蛋白質のフォールディング経路>

protein Aは対称性の高いネイティブ構造を持った、小型の3ヘリックス蛋白質である。マイクロ秒程度の速いスピードでフォールドするため、フォールディングの計算機シミュレーションの対象として、非常に多くの研究がなされている。しかしながら、Satoらは詳細な実験を行い、シミュレーションで予測されていたフォールディング経路と実験で測定されたフォールディング経路が異なることを指摘した(Sato, Religa, Daggett, & Fersht (2004) PNAS)。本研究では統計力学的なWako-Saito-Munoz-Eaton モデ



ルを用いてフォールディング経路の分析を行い、この実験と理論の不一致の原因を探った。

前頁下の図は、この方法により条件を変えて計算したフォールディングの自由エネルギーランドスケープである。N末端側の半分の配列がネイティブ構造にいかにかに近いかを表すオーダーパラメータを横軸、C末端側の半分の配列がネイティブ構造にいかにかに近いかを表すオーダーパラメータを縦軸にして描いた2次元表示の自由エネルギー面である。各図の左下のアンフォールド状態から右上のフォールド状態へ向けて遷移状態 TS1 を通る経路と TS2 を通る経路の2つがあることがわかる。AからB, C, Dとアンフォールド状態がより安定になるようにモデルのパラメータを変えたとき、重率の大きい経路がTS1を通る経路からTS2を通る経路へ切り替わることを示している。このように、計算条件や実験条件によってフォールディング経路が変化することが、実験と理論の比較の難しさの原因であったと考えられる。

この性質は、protein Aに特別ではなく、対称性の高いネイティブ構造へのフォールディングでは普遍的に現れると期待され、フォールディングをコントロールする方法の基盤を与えると思われる(Itoh and Sasai, (2006) PNAS)。

(2)研究成果の今後期待される効果

本研究では、新しい統計力学的モデルを構築することによって、蛋白質の自由エネルギーランドスケープを分析し、機能発現、構造予測、フォールディングについて新しい知見を得た。分子モーターの機能については、アクチオシン、キネシンのシミュレーションを行い、構造ゆらぎが機能に本質的に関係していることを示す結果を得た。本研究で展開された、新しい構造予測法、フォールディングに関する統計力学的解析法は、バイオナノマシン研究への新しいアプローチを提供すると思われる。

アクチオシンにおける偏りのあるブラウン運動

アクチオシンについては、長年の論争があり、蛋白質が機能するとはどういうことか？という疑問に関わる重大な問題である。本研究で実行されたシミュレーションは、用いたモデルの妥当性の批判的検証を経て、アミノ酸配列を変える変異の影響など、実験と定量的な比較が可能レベルの達すると思われる。シミュレーションと1分子計測を始めとする実験が連携して、新しい分野を創始する効果をもたらすことが期待される。

キネシン頭部の構造ゆらぎ

本研究の成果を踏まえて、単頭キネシン KIF1A の微小管上の運動のシミュレーションを開始している。本研究で判明した構造ゆらぎを担うサブドメインが、機能にどのように関わるかが明らかにされると、機能解析の新しい概念と方法に発展すると思われる。ATP加水分解反応に伴って、構造変化が生じ、キネシンの微小管上の滑り運動がひき起こされる過程を分子シミュレーションで明らかにすることができれば、バイオナノマシン研究の新しい段階が展開されると期待される。

Ras 蛋白質の構造ゆらぎ

本研究で予測された、リガンドと離れた部位の構造ゆらぎが、リガンドの変化に起因する構造ゆらぎを制御している可能性は、酵素反応の制御への新しい概念を与えるものである。さらに、アロステリック変形の基礎理論構築に向けて、構造変形を記述するシミュレーション法の開発を開始した。

構造予測の新しい方法

現在では、数10アミノ酸残基程度の小型の蛋白質についてなら、テンプレートを使用しないでもかなりの精度の構造予測ができるようになってきたが、100残基を超える、複雑な形を持つ蛋白質については、未だ十分な精度で予測をする一貫した方法は存在しない。真核生物の蛋白質は、100残基以上の大型の蛋白質がむしろ一般的であるから、そうした方法の開発に成功して初めて、構造予測は実用的な域に達したといえることができるであろう。本研究で展開された新しい方法は、フォールディングを模して、蛋白質鎖をスムーズに連続的に変形させて構造を予測する方法であるため、複雑な形を持つ蛋白質の構造予測に有利であると期待される。より正確な局所構造候補の探索、局所構造間の長距離の相互作用についてのより適切な記述の2つの改良を経ることによって、構造予測問題に重要な寄与を果たすことができると思われる。

対称性の高い蛋白質のフォールディング経路

統計力学的方法は、短い計算時間で広い範囲の構造変化に対する自由エネルギーランドスケープを描くのに適している。本研究では、複雑なフォールディング現象が、構造の対称性、自由エネルギーを表現する空間の多次元性などに起因することが明らかにされ、より複雑な複数ドメインを持つ蛋白質、3状態転移を示す蛋白質のフォールディング経路などの問題に新しい概念と計算技術をもたらすと思われる。そうした進歩は、蛋白質の大規模構造変形の基礎理論として、フォールディングのみならず、蛋白質の機能発現と構造ゆらぎの相関について、有用な知識を与えるはずである。

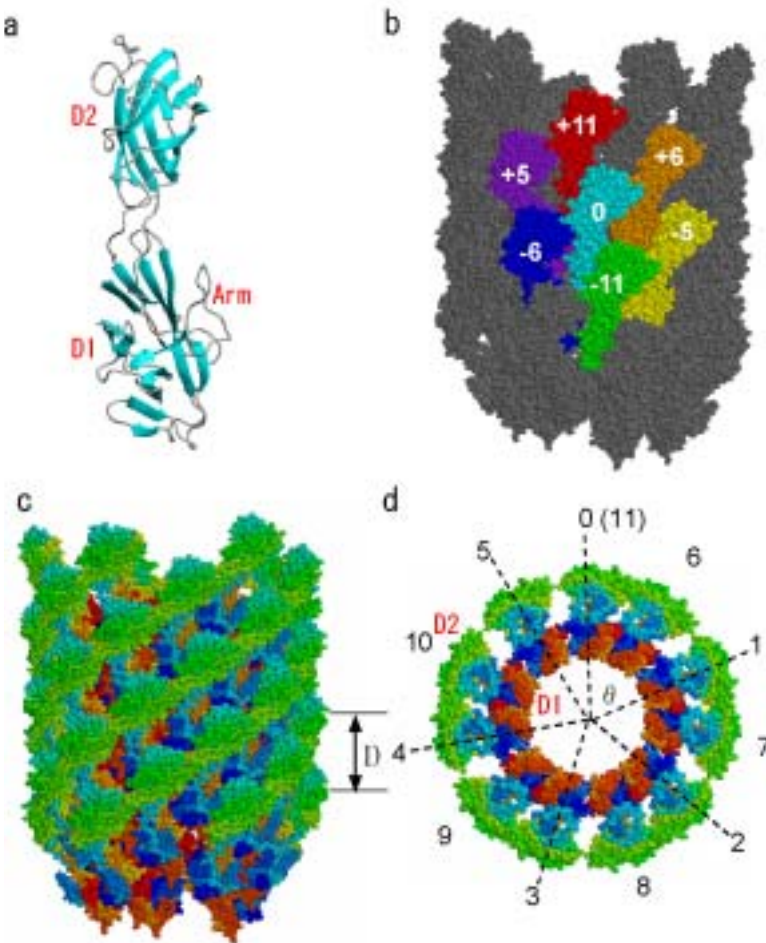
3.3 バイオナノマシンの原子レベルの大規模分子動力学シミュレーションモデリング(東京大学 分子動力学シミュレーショングループ 北尾研究室)

(1)研究実施内容及び成果

分子動力学シミュレーショングループでは、細菌べん毛系をメインターゲットとして、原子レベルの機能発現メカニズムを解明するための分子動力学シミュレーションを行ってきた。細菌べん毛は、30種類以上の蛋白質分子がそれぞれ数個から数万個集合して構築される生体超分子システムである。細胞内にはべん毛の構築を担う輸送装置、細胞膜には細胞内外のプロトンや Na^+ の勾配を利用して回転力を生み出すモーターがあり、モーターの回転子は回転軸から細胞外のフックにつながっている。フックは更にべん毛繊維につながっておりモーターで生じたトルクを繊維に伝達するユニバーサルジョイントとして、べん毛繊維は推進力を生み出すスクリューとして機能する。本研究では、このうちべん毛フックと輸送装置を構成する蛋白質のひとつである FlhA のダイナミクスと機能のメカニズムについて研究を行なった。

細菌べん毛フックは蛋白質 FlgE が約 130 分子会合した生体超分子であり、長さ約 55nm のチューブ状の構造を構成する。このフックが回転モーターの発生するトルクをべん毛繊維に伝達するユニバーサルジョイントとして働くためには、大きな構造変化を必要とする。フック単量体は、3つのドメインからなり、チューブの内側から外に向けて順に D0、D1、D2 と呼ばれる。Samateyらはチューブのコアを除いたD1とD2部位の結晶化に成功し、これを直線型フックの低温電子顕微鏡像にフィットすることでD0部位を除いたフックのチューブ構造モデルを構築した。実際にフックが機能する際には、直線型ではなく右巻き超らせんを形成すると考えられおり、温度等の環境条件によっては直線型や左巻き超らせんをとることが知られている。モデリングされた直線型フックの立体構造モデルからは、フックが超らせんの構造を形成し機能する際には、らせんの内側と外側で分子間距離が約20Åも変化する必要があることが示唆されていた。

図1 a. フック単量体の構造。b. 直線型チューブ内での蛋白質サブユニットのアレンジメント。c. d. 直線型フック44量体の構造。c. 横から見たもの。d. 上から見たもの。



そこで我々は、直線型だけではなく、右巻きおよび左巻き超らせんの構造をモデリングによって構築し、シミュレーションによってフックが超分子構造を安定に保ちながらも、大きな分子間距離変化を許容するメカニズムを大規模分子動力学シミュレーションを用いて調べることにした。具体的にはフック蛋白質 (FlgE) の 44 量体からなる大規模系 (溶媒分子を含め約 200 万原子のシステム) を構築し、その分子シミュレーションを行い、モデリングした構造を精密化し、更にその熱揺らぎを解析した。構築された直線型、左巻きおよび右巻き超らせん構造はシミュレーション中でほぼ安定であり、モデリングした構造が妥当なものであるということが示唆された。

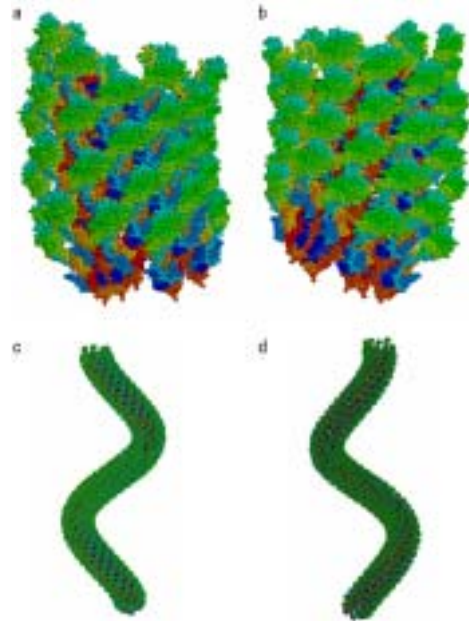


図2 a.左巻き、b.右巻きの 44 量体構造。c. d. それぞれを長く伸ばして超らせん構造を見やすくしたもの。

シミュレーションで得られた構造を詳しく見てみることで、ユニバーサルジョイントとしてフックが機能する分子メカニズムが明らかになってきた。まず分子間距離変化をどのように許容するかを調べた。超らせんの内側では軸方向の距離が圧縮され、超らせんの外側では距離が長くなる、つまりサブユニット間の距離が伸縮するはずである。その様子を示したのが図3である。

チューブの軸方向で分子間距離が最大になる場合には、サブユニットはかろうじて分子間水素結合を保っているか、場合によっては 1 つの水分子によって間接的に相互作用しているかであった。一方、分子間距離が最短になる場合には分子間のギャップはほぼなくなってしまう。また、チューブの横法方向では、左巻きではサブユニットは右側の別のサブユニットと密着し、右巻きでは左巻きと密着することが見て取れる。

このようにフックが左巻きから右巻きまで大きな構造変化を許容するために、分子間に存在するギャップを最大限に伸縮していることが明らかになった。このようなメカニズムを我々は「ギャップ伸縮メカニズム」と呼んでいる。

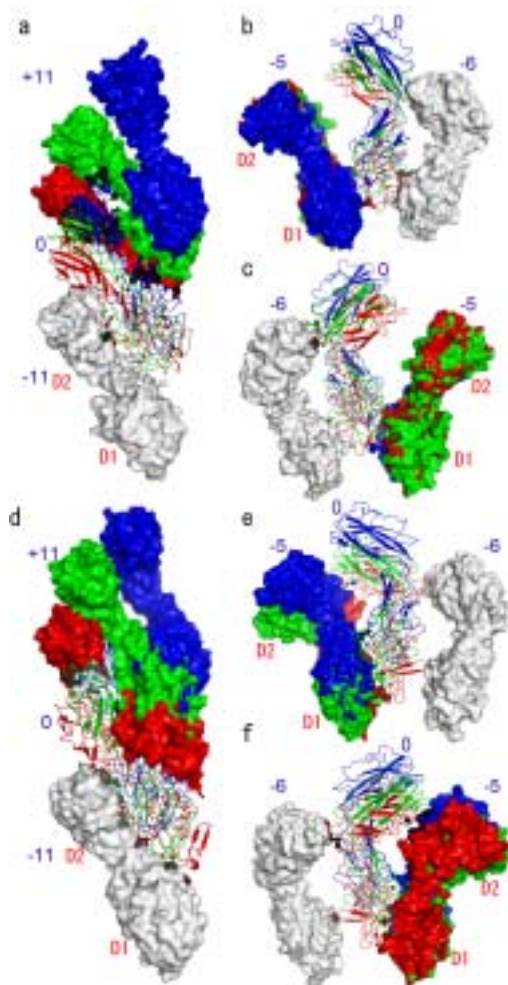


図3 フック 3 量体のアレンジメントを、a.d. チューブ縦方向、b.e.チューブ横方向の外側から、c.f.内側から示したもの。a-c.左巻き、d-f.右巻き超らせん。赤:超らせんの内側、緑:中間、青:超らせんの外側の 3 量体。白で示した単量体をベストフィットしてある。

その際、分子間で水素結合ペアを入れ替える「スライディング」が低エネルギー構造変化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。つまりフックの表面には、サブユニット間のインターフェイスがずれた場合にも水素結合を別のアミノ酸残基間で形成してエネルギーの大きな変化なく安定な相互作用を作れるようにアミノ酸残基が並んでいる。このスライディングはべん毛繊維の超らせん構造転移にもみられるメカニズムである。

図4 スライディングに関わるアミノ酸残基（白以外の色で示したもの）。a-d.左巻き、e-h.右巻き超らせん。a.b.e.f.チューブの軸方向、c.d.g.h.チューブの横方向のインターフェイスを示してある。

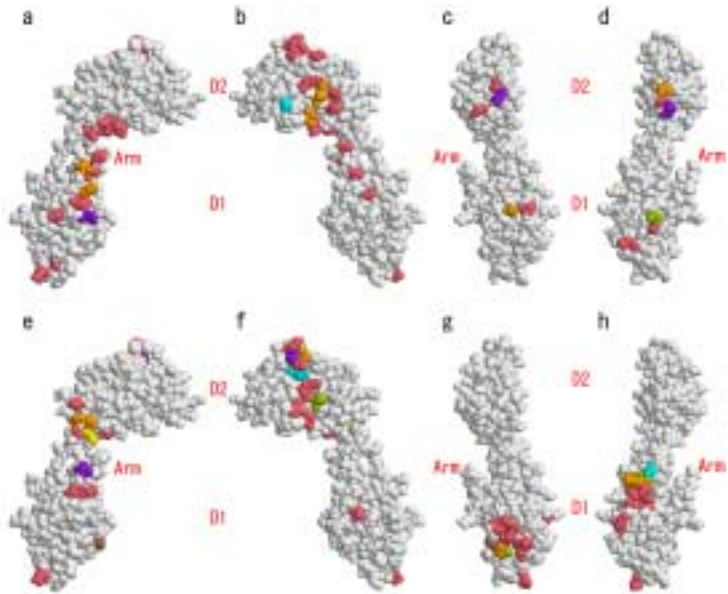
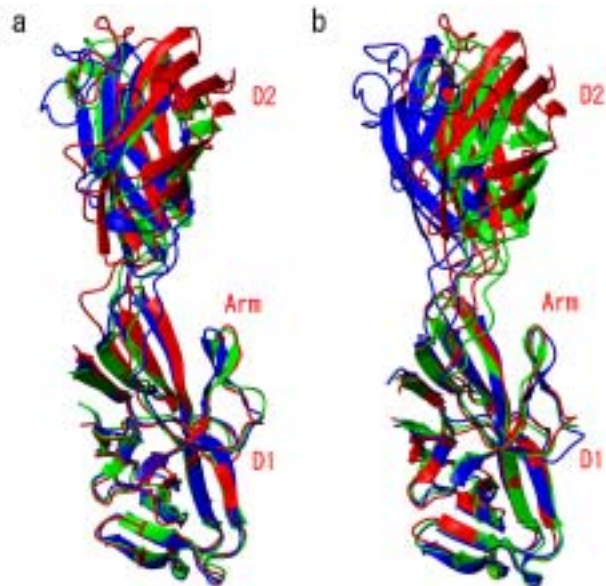


図5 ドメインの「首振り」の様子。a.左巻き、b.右巻き超らせん。色の意味は、図3と同じ。

また、分子間相互作用を保つには、スライディングだけではなく、D1を固定して考えたときにD2が「首振り」しているかのようなドメイン運動が必要であることがわかった。

つまり、フックがユニバーサルジョイントとして機能するためには、蛋白質サブユニット間のギャップを最大限に伸縮する「ギャップ伸縮メカニズム」があり、それはサブユニット間のスライディングとドメインの首振りという低エネルギー構造変化によって可能になっていることが示された。



さらに、膜蛋白質 FlhA の細胞質部位である FlhA_c の長時間ダイナミクスに関して、分子動力学シミュレーションによる研究を行なった。この蛋白質はまだその詳細な機能が同定されていないが、細胞質側にあつて輸送装置を構成する蛋白質の1つである。べん毛を構成する蛋白質を輸送する際のセレクトアとして働いているのではないかと予想もある。このシミュレーションの狙いは分子シミュレーションによってその機能を推定する手がかりが得られないかということである。

シミュレーションの結果、この蛋白質には周期が10ns 程度の大規模揺らぎがあり、その

揺らぎは細胞質部位を構成する4つのドメインのうち2つの間の距離が1nm以上変化するものであることが示された。初期条件や変異体によっては、2つのドメインが密着してしまうクローズ構造が安定化することもある。また、様々な変異体では、しばしばこのドメイン運動の振る舞いに変化することが見られたが、まだその振る舞いがどのような役割を果たしているのかは明らかになっていない。今後このドメイン運動と機能との関係解明が期待される。

図6 FlhAcのドメイン運動。青で示した部位を固定して考えたときに、赤の部位が矢印を中心にして回転しているとみなせる。

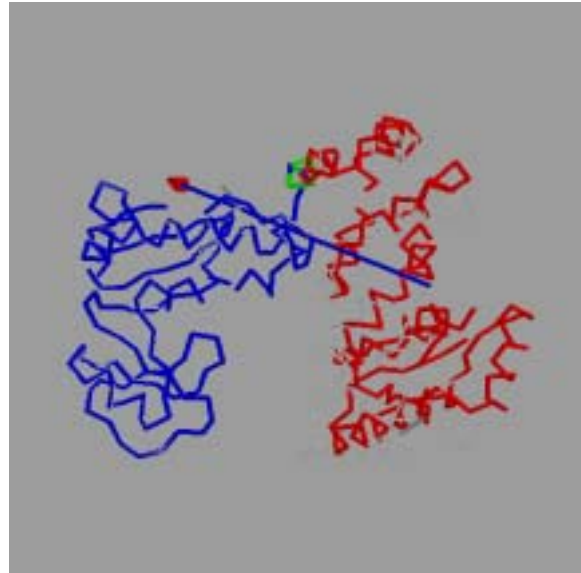
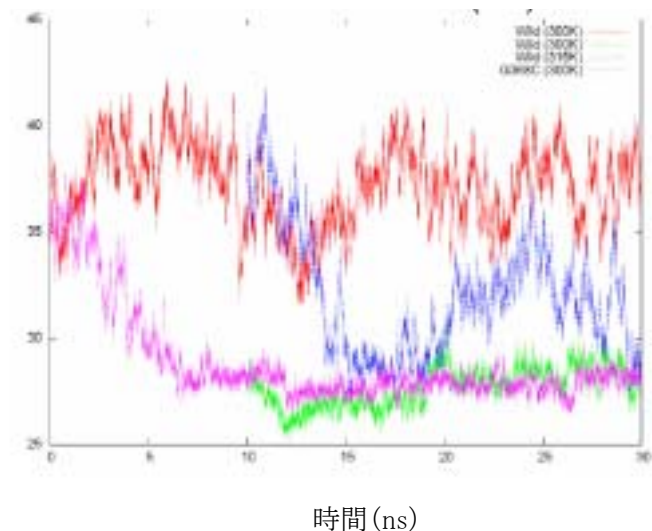


図7 FlhAcのドメイン間距離の時間変化(Å)。



(2)研究成果の今後期待される効果

本研究成果で示したように、多数の蛋白質分子から構成される生体超分子であっても、大規模シミュレーションによる機能研究が可能になってきた。フックの例で明らかのように、実験的には直接決定することの難しい構造をシミュレーションでモデリングすることも十分可能になっている。このように本研究からは、生体超分子のシミュレーションがその機能研究にとって重要な役割を果たしていくという効果が期待される。

3.4 バイオナノマシンの構造ゆらぎと構造応答の理論モデリング(ゆらぎと構造変化グループ 池口研究室)

(1)研究実施内容及び成果

<はじめに>

分子モーターなどバイオナノマシンと呼ばれるタンパク質の機能発現では、立体構造変化が中心的役割を果たしている。タンパク質が、どのようにして、リガンド結合や化学反応に際して、立体構造変化を行っているかを解明することは、ナノマシンの動作原理を理解する上で不可欠である。

タンパク質などのナノスケールのサイズでは、熱による構造ゆらぎは、立体構造変化を考える上で無視できない大きさを持つ。そのような状況下で、タンパク質は、ゆらぎを効果的に利用して構造変化しているのではないかと考えられている。そこで、本サブテーマでは、タンパク質の分子動力学シミュレーションを行い、タンパク質のゆらぎと立体構造変化の関係を理解することを目的とした。このサブテーマで行う分子シミュレーションは、水、イオンなどの溶媒も含めた原子レベルの分子動力学シミュレーションである。サブテーマ3.1、3.2で用いている粗視化モデルとは相補的な役割を持つ。

本サブテーマの研究内容は、主として、分子シミュレーションに基づくゆらぎ・機能解析に関わる技術開発と、ATP合成酵素などのタンパク質への応用研究からなっている。

<タンパク質の構造ゆらぎと立体構造変化の関係を記述する線形応答理論>

従来、分子結合の際のタンパク質の立体構造変化では、結合する分子との相互作用が構造変化を誘導するという誘導適合モデルの考え方が一般的であった。一方、タンパク質には、非結合状態の構造ゆらぎの中に既に、結合状態と類似の構造が存在していて、結合分子は、その結合状態と類似の構造を選択して結合するという pre-existing モデルも提案されており、構造ゆらぎと立体構造変化の相関については実験、理論双方の証拠が報告されている。しかし、これらのモデルには、疑問もある。誘導適合モデルについては、構造ゆらぎと立体構造変化の相関の証拠があるのに、構造ゆらぎを無視するのは不自然にみえる。また、pre-existing モデルにおいて構造ゆらぎが立体構造変化で重要だとしても、分子間相互作用は本当に全く構造を変化させないのだろうか？また、非結合状態の構造ゆらぎの中に結合状態と類似の構造が存在するとしても、結合する相手分子がないときに、原子レベルの詳細な配置まで結合状態と同じ構造があると考えるのは不自然ではないだろうか？以上のような疑問を考えると、実際には誘導適合モデルと pre-existing モデルの両者を合わせた中間のようなモデルが妥当ではないかと思える。

そこで、本研究では、統計力学の線形応答理論をもとにして、分子間相互作用と構造ゆらぎの双方が、構造変化をもたらすという理論を構築した。この理論では、分子間相互作用を外界からの摂動ととらえ、その摂動に対するタンパク質の応答として、タンパク質の構造変化を記述した。タンパク質の応答のあり方は、タンパク質の非結合状態の熱ゆらぎと深く関わっており、分子動力学シミュレーションや基準振動解析による分散共分散行列を用いて表される。この方法を鉄結合タンパク質、クエン酸合成酵素に適用して、その有効性を検証した。本理論による構造変化の予測結果は、実験値とよく相関していた。また、分子結合作用のモデルを変化させて、タンパク質の応答の変化をみたところ、構造変化の予測値は結合のモデルの違いには鋭敏に反応しないことがわかった。このことは、タンパク質の柔らかな方向に異方性が高く、構造変化可能な方向が限られていることを示している。さらに、本理論を分子モーターF₁-ATPase に対して適用したところ、ATP結合に対して予測されたタンパク質の応答が、モーター回転の初期段階と相関することがわかった。つまり、βサブユニットのゆらぎとγサブユニットのゆらぎが回転方向にカップルしており、ATP結合がそのβサブユニット、γサブユニットの熱揺らぎの相関を通じて、回転力を生じていることを示し

ている。

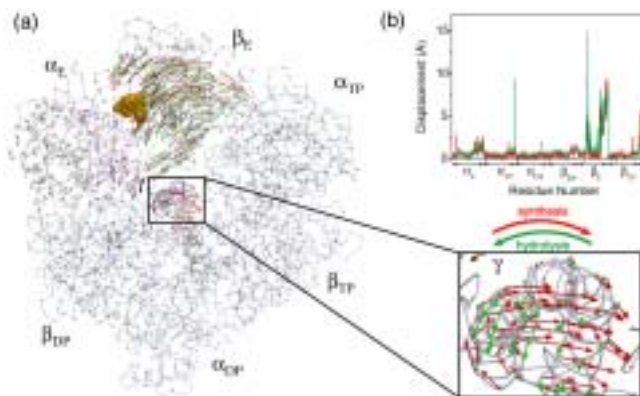


図. F₁-ATPase の構造変化の理論による予測と実験値。緑が理論による予測値で、赤が実験値である。理論では、ATP のリン酸結合部位に力をかけた。γ サブユニットの回転方向が逆になっているのは、実験値が ATP 合成方向の回転を表しているため、加水分解時の回転方向として、理論値と 1 分子計測の結果は一致している。

<分子シミュレーションに基づくタンパク質の構造ゆらぎの新たな検出法の開発>

上記の線形応答理論を含め、いままでの構造ゆらぎの検出・解析法では、構造変化は直線的に近似して解析が進められてきたことが多かった。タンパク質のどの部分が相関をもって運動しているのかを判別するための相関行列の方法でも同様である。従来の相関行列では、あるアミノ酸の C α 原子が、他のアミノ酸の C α 原子と、同じ方向に運動、すなわち同位相で運動していれば 1、逆の方向に運動、すなわち逆位相で運動していれば -1 となる行列を考える。その例を図左に示した。この相関行列からは、 α ヘリックス構造や β シート構造を構成するアミノ酸が相関を持って運動している様子は分かる。しかし、もう少し大きな塊、ドメイン単位の運動は、全く判別できない。この原因は、この場合のドメイン運動が、主として回転運動からなっていて、上記のような直線的な運動相関では、捉えられない運動であることによる。

そこで、本研究では、タンパク質の構造ゆらぎにおけるドメインの回転運動を検出する新たな方法を開発した。この方法では、タンパク質の各部分 (5 残基程度) の並進運動と回転運動を抽出し、その並進運動と回転運動がどのくらい類似しているかを新たな相関行列として計算する。つまり、2つのアミノ酸が、同じ方向の並進運動と回転運動をしていれば 1、逆方向の並進運動と回転運動をしていれば -1 となる。今回開発した相関行列を図右に示した。従来の相関行列 (図左) と比較して、明瞭にドメイン運動が捉えられていることがわかる。このタンパク質の場合、2つのドメインからなっていて、各部分が協同的に運動していることがわかる。今回開発した相関行列は、タンパク質のゆらぎを表す分散共分散行列から変換するだけでよいので、一般的であり、様々なタンパク質に応用可能である。さらに、この相関行列をもとにして、アミノ酸残基のクラスタリングを行うことで、どのような残基の集合がドメインとして集団的に並進・回転運動しているのかを検出することができる。また、ドメインの並進運動と回転運動に基づく分散共分散行列を用いることで、ドメインの回転運動にも対応したタンパク質構造変化の線形応答理論を構築することも可能である。

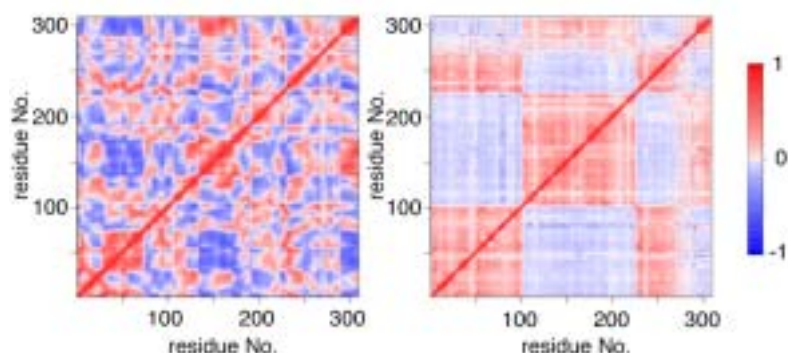


図. 鉄結合タンパク質における相関行列。横軸、縦軸は残基番号を表す。赤はその残基間が相関を持って運動していることを表す。青は逆相関を表す。(左)従来の相関行列。集団的に運動しているドメインは判別不能である。(右)今回開発した、回転運動を含めた相関行列。2つのドメインに分かれて、それぞれのドメインが塊となって集団的に運動していることがわかる。

<分子動力学シミュレーションとX線小角散乱による構造ゆらぎ解析法の開発>

近年の技術進歩により分子シミュレーションの精度は向上したものの、やはり、実験値との比較は、その妥当性を検証する意味で重要である。分子シミュレーション結果と比較可能な方法として、溶液環境でのタンパク質の状態を測定可能なX線小角散乱実験がある。この方法は、解像度は低いものの、溶液環境でのタンパク質の概形を抽出することが可能である。本研究では、溶液環境での分子動力学シミュレーションの結果からX線小角散乱のプロファイルを計算して実験値と比較することにより、シミュレーションによる構造ゆらぎや水和構造の妥当性を検討した。テスト対象は、DNA結合タンパク質 EcoO109I(II型制限酵素)を用いた(図参照)。このタンパク質は、中央部分の空隙にDNAが結合する。このタンパク質について、DNA非結合状態の分子動力学シミュレーションを行い、シミュレーション結果に対する、X線小角散乱プロファイルの計算を行った。プロファイル計算の際には、溶液だけのシミュレーションによるプロファイルを引き去る等、実験で行われる方法と同等な計算をシミュレーション結果に対して行った。従来、よく用いられているX線散乱プロファイル計算法では、単独の結晶構造からの散乱を考え、水和水を密度が少し高い一様な連続体として扱っていたのに対し、この方法では、タンパク質の構造ゆらぎが考慮されており、水和水による散乱も水分子を露わに扱っているという特徴がある。本方法により計算されたプロファイルは実験値とよく一致した。このことは、EcoO109Iの分子動力学シミュレーションにより計算された構造ゆらぎや水和構造は、実際の溶液状態を反映しているということを示している。このシミュレーションでは、タンパク質は、開閉運動を繰り返しつつ大きくゆらいであり、平均構造は、結晶構造より若干開いた構造になっている。結晶構造では、空隙にDNAが入り込むだけの十分な隙間が空いていない。したがって、DNAが結合するには一旦開く必要がある。分子動力学シミュレーション結果は、そのような開閉運動が溶液中において存在することを示したのである。さらに、その溶液構造の構造ゆらぎを詳細に検討したところ、構造ゆらぎの中にはDNA結合時のねじれるような運動が内在していることがわかった。これらの構造ゆらぎの特徴は、非結合時構造ゆらぎの中に機能に重要な構造変化が内在しているというタンパク質の機能発現の原理が、ここでも成り立っていることを示したのである。

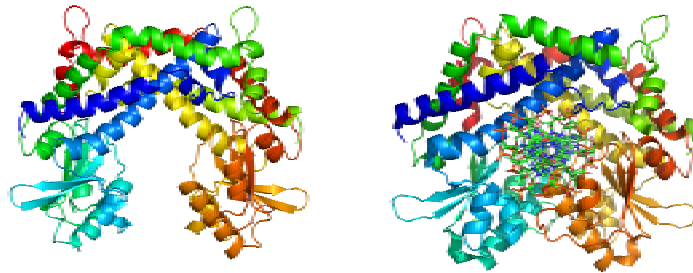


図. II 型制限酵素 EcoO109I の立体構造. 中央の空隙に DNA を結合し切断する。(左) DNA が非結合時の構造. (右) DNA が結合時の構造. 分子動力学シミュレーションで計算された DNA 非結合時のゆらぎの中に, DNA が結合する際の立体構造変化が内在している.

<ATP 合成酵素 F₁ 部分 サブユニットの分子動力学シミュレーション>

分子動力学シミュレーションによるタンパク質のゆらぎ解析を、分子モーターである F₁-ATPase の β サブユニットに適用した。従来、F₁-ATPase の β サブユニットの分子動力学シミュレーションは報告されていたが、それによれば β サブユニットのオープン構造は γ サブユニットとの相互作用によってもたらされており、ヌクレオチドがない状態でも β サブユニット単体では自発的にクローズド構造になるという結果を導き出していた。しかし、NMR を用いた実験では、ヌクレオチドのない状態で β サブユニット単体はオープン構造であり、クローズド構造にはならないという結果が出ており矛盾していた。そこで、F₁-ATPase の β サブユニットについて、好熱菌由来のタンパク質とウシ・ミトコンドリア由来のタンパク質について、それぞれ溶媒分子も露わに含めた、従来のシミュレーションのおよそ 10 倍にあたる 100 ns の全原子分子動力学シミュレーションを行った。その結果、β サブユニット単体は、平均構造をみるとオープン構造であり、NMR の実験結果と一致した結果を得た。構造アンサンブルを見ると、平均構造はオープン構造であるが、熱的に大きく揺らいでおり、従来の短いシミュレーションは、大きく揺らいで閉じた瞬間を捉えていた可能性がある。さらに、この運動の主成分解析を行ったところ、構造ゆらぎの中に、分子モーターの機能に重要な β サブユニットの屈曲運動が存在することが明らかになった。このことは、タンパク質が、うまく熱揺らぎを利用して、機能を発現していることを示唆している。

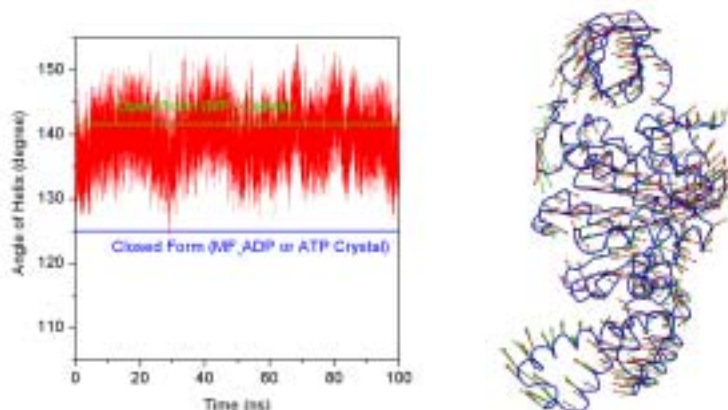


図. (左) F₁-ATPase β サブユニットの 100 ns の分子動力学シミュレーションにおける α ヘルックス(399-409)と、分子の長軸がなす角度の時間遷移。平均構造としてはオープン構造であるが角度がゆらいでいる。(右) 主成分解析の 4 番目のモード(緑)。1-3 番目のモード

は、複合体構造から溶液構造への緩和過程を表していたのに対し、4番目のモードは分子モーターの機能に重要な屈曲運動(赤)を表していた。

<ATP 合成酵素 Fo 部分 c リングの分子動力学シミュレーション>

F型ATP合成酵素の膜内在性部分であるF_oの回転駆動メカニズム解明を目指し、その主要部分であるcリングの分子動力学(MD)シミュレーションを行った。cリングはcサブユニットが10~15個リング状に会合してできた複合体であり、その中心はペリプラズムと細胞質をつなぐ空孔となっている。この空孔はリン脂質分子によって塞がれていることが実験で確かめられており、cリングの回転駆動力であるイオンの濃度勾配の維持に寄与している。しかし、空孔内に存在するリン脂質の分子数、分子配置、動的状態や、空孔内に閉じ込められるメカニズムなどは明らかになっていない。そこで、リン脂質分子であるPOPCをcリング空孔に挿入したモデルを、POPCの分子数を変えて、複数作成した。さらに、この系を脂質二重膜に埋め込み、水分子を付加してできた約15万原子からなる系(図)の全原子MDシミュレーションを行った。

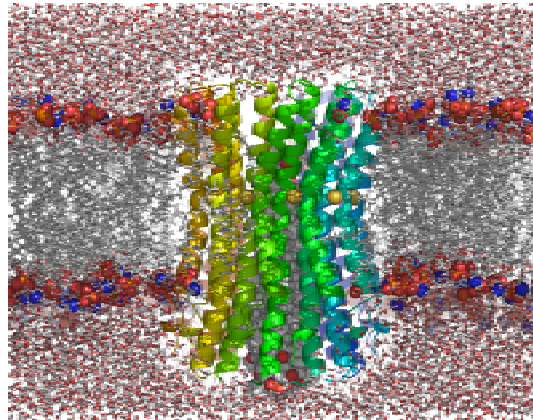


図. 脂質二重膜中のcリング

cリングの立体構造として *Ilyobacter tartaricus* 由来のもの(PDB ID: 1YCE)を用い、空孔内の細胞質側とペリプラズム側それぞれに2分子と4分子の計6分子、および、3分子と6分子の計9分子のPOPCを挿入した2つのモデルを作成した。それぞれ20nsのシミュレーションを行った結果、cリングは大きな構造変化を起こすことなく安定であった。また、cリング空孔を通り抜ける水分子は1つも存在せず、空孔内のリン脂質がイオン濃度勾配の維持に寄与していることを確認できた。一方、cリングの回転を駆動するNa⁺イオンは、各cサブユニットに安定に結合していた。これより、Na⁺イオンの透過によって回転が駆動されるためには、cサブユニットとaサブユニットの相互作用が決定的な役割を果たしていることが改めて示唆された。

POPC6分子を挿入した系では、cリング空孔内に不自然な真空領域が形成されてしまった(図左)。一方、POPC9分子を挿入した系では、そのような真空領域は形成されず、リン脂質が安定に空孔全体を塞いでいた(図右)。これより、cリング空孔内のリン脂質の分子数としては、9分子の方が妥当であると考えられる。また、cリング空孔疎水性領域の細胞質側境界部分にあるチロシン残基(Tyr34)の側鎖のフリップが観察された。フリップしたTyr34はPOPC頭部との間に水素結合をつくり、POPCの安定性に寄与することがわかった。

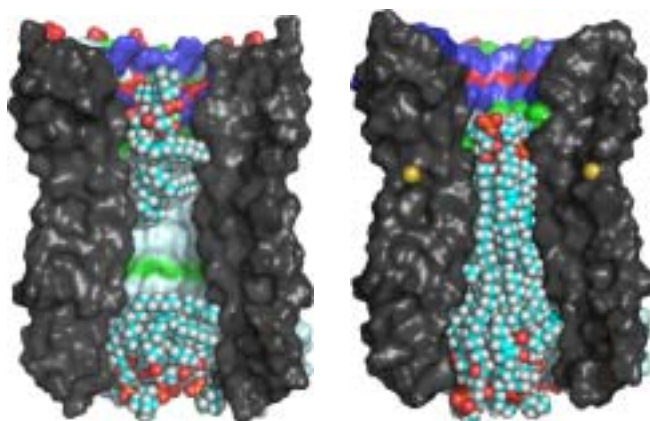


図. cリング空孔内のリン脂質：挿入されたリン脂質の分子数は6分子(左)と9分子(右)。

タンパク質が機能する上で、その周辺に存在する分子との相互作用は必要不可欠である。とくに膜タンパク質においては、脂質分子との相互作用がその構造安定性や機能発現に重要であり、膜タンパク質を脂質二重膜に埋め込んだ系の MD シミュレーションによる解析が精力的に行われている。本研究では、脂質二重膜に加え、cリングの空孔に局在化されたリン脂質分子まで含め、より現実に近いと考えられるモデル系の作成を試みた。その結果、cリングおよび空孔内のリン脂質分子について、多くの知見を得ることができた。

(2)研究成果の今後期待される効果

今回の研究では、タンパク質の機能発現に重要なゆらぎについて、新たな解析法を開発することができた。また、応用研究では、ATP合成酵素の β サブユニット部分や、cリング部分の分子動力学シミュレーションを行うことにより、構造ゆらぎと機能との関係をつかむことができた。今後は、 F_1 -ATPaseの複合体、および、ATP合成酵素全体のモデリング、および、分子動力学シミュレーションを行うことにより、この超分子複合体の構造と機能の関係の解明を進めていきたい。

現在、工学の分野では、計算機シミュレーションと実験の組み合わせは、効果を上げており、計算機シミュレーションは欠く事のできない技術となっている。一方、バイオナノテクノロジーの分野では、本研究で実際に示されたように、ようやく、近年、計算機の発達と、ソフトウェア技術、理論の発達により、計算機シミュレーションが実用的な領域に達してきた。今後とも、更なる技術開発を通して、計算機シミュレーションの有効性を押し広げていきたい。

現在、バイオナノマシン研究の現状は、その動作原理を理解するというのが中心で、まだ、自在に人間が設計し、有用なナノマシンを生み出していくというところまでは行っていない。しかし、動作原理については着々と理解が進んでおり、近い将来、バイオナノマシンの設計というフェーズまで進むのではないかと考えられる。そのような、バイオナノマシンの設計の際には、計算機シミュレーションは核となる技術となるのではないかと推測される。つまり、計算機シミュレーションで、社会的に有用なバイオナノマシンの機能・構造を設計し、実際に実験をすることにより、その妥当性を確かめるというサイクルが回り始めるのではないだろうか。そのときのためにも、現在、計算機シミュレーションの実力を押し上げていくことは、重要なことであり、本研究もその一翼を担ったといえる。

4 研究参加者

① 動的構造機能グループ

(バイオナノマシンの動的構造から機能表現への階層的理論モデリングの研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
高田 彰二	京都大学大学院理学研究科	准教授	動的構造機能全般	平成 16 年 10 月～平成 20 年 3 月
巽 理恵	京都大学大学院理学研究科	CREST 研究員	ミオシン V の滑り運動のシミュレーション	平成 17 年 4 月～平成 19 年 8 月
金 文珍	京都大学大学院理学研究科	CREST 研究員	F1F0-ATPase 動的構造モデリング	平成 17 年 4 月～平成 20 年 3 月
藤原 綾乃	神戸大学理学部	チーム事務員	研究事務	平成 17 年 1 月～平成 17 年 3 月
内海貴美子	神戸大学理学部	チーム事務員	研究事務	平成 17 年 4 月～平成 19 年 3 月
石川 幸	京都大学大学院理学研究科	チーム事務員	研究事務	平成 19 年 4 月～平成 19 年 10 月
望月みほ子	京都大学大学院理学研究科	チーム事務員	研究事務	平成 19 年 10 月～平成 20 年 3 月
千見寺浄慈	神戸大学理学部	研究員	動的構造モデリング手法開発	平成 16 年 10 月～平成 17 年 8 月
小林 千草	神戸大学理学部	研究員	トランスクロンのシミュレーション	平成 16 年 10 月～平成 17 年 3 月
朴 聖俊	神戸大学理学部	研究員	動的構造モデリング手法開発	平成 16 年 10 月～平成 19 年 3 月
古賀 信康	京都大学大学院理学研究科	研究員	F1F0-ATPase 機能、AAA+構造機能解析	平成 16 年 10 月～平成 19 年 6 月
岡崎 圭一	神戸大学理学部	学生	ATP 結合機能	平成 16 年 10 月～平成 20 年 3 月
伊藤 英夫	神戸大学理学部	学生	ATP 結合機能	平成 16 年 10 月～平成 18 年 3 月
竹内 晋司	神戸大学理学部	学生	AAA+構造機能	平成 16 年 10 月～平成 18 年 3 月
堀 直人	神戸大学理学部	学生	動的構造モデリング手法開発	平成 18 年 4 月～平成 20 年 3 月

② 統計力学グループ

(バイオナノマシン機能発現のエネルギーランドスケープ論による統計力学的モデリングの研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
笹井 理生	名古屋大学大学院工学研究科	教授	バイオナノマシン機能発現のエネルギーランド	平成 16 年 10 月～平成 20 年 3 月

			スケープ論による統計力学的モデリング	
検崎 博生	名古屋大学大学院工学研究科	CREST研究員	キネシン動力学	平成17年4月～平成20年3月
寺田 智樹	名古屋大学大学院工学研究科	講師	アクトミオシン動力学	平成16年10月～平成20年3月
伊藤 一仁	名古屋大学大学院工学研究科	特任助教授	統計力学的モデリング	平成17年4月～平成20年3月
長尾 知生子	名古屋大学大学院工学研究科	科学研究費研究員	動的構造モデリング手法開発	平成17年4月～平成19年3月
佐々木 尚	名古屋大学大学院工学研究科	COE研究員	動的構造モデリング手法開発	平成17年4月～平成20年3月
千見寺浄慈	名古屋大学大学院工学研究科	助教	動的構造モデリング手法開発	平成18年4月～平成20年3月

③ 分子動力学シミュレーショングループ

(バイオナノマシン機能発現の分子動力学シミュレーションモデリングの研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
北尾 彰朗	東京大学細胞生物学研究所	准教授	分子動力学と解析	平成16年10月～平成20年3月
城地 保昌	東京大学細胞生物学研究所	助教	手法開発と実行	平成16年10月～平成20年3月
古田 忠臣	東京大学細胞生物学研究所	CREST研究員	分子動力学とモデリング	平成17年4月～平成18年2月
Amutha Ramaswamy	東京大学細胞生物学研究所	研究員	粗視化モデルの構築と応用	平成17年4月～平成18年1月
Hannes Loeffler	東京大学細胞生物学研究所	研究員	ドメイン運動解析	平成17年4月～平成20年3月
竹村 和弘	東京大学細胞生物学研究所	CREST研究員	超分子のエネルギー地形解析	平成18年4月～平成20年3月
Yang, LeeWei	東京大学細胞生物学研究所	研究員	分子動力学とモデリング	平成18年7月～平成20年3月
Chng, Choon-Peng	東京大学大学院新領域創成科学専攻	学生	Flagellin の輸送と分子動力学	平成17年4月～平成20年3月
二島 涉	東京大学大学院新領域創成科学専攻	学生	ファージの感染シミュレーション	平成17年10月～平成20年3月
桜庭 俊	東京大学大学院新領域創成科学専攻	学生	効率的分子動力学とモデリング	平成17年4月～平成20年3月
有馬 聡史	東京大学大学院新領域創成科学専攻	学生	分子動力学とモデリング	平成18年4月～平成20年3月

原田 隆平	東京大学大学院理学系研究科	学生	分子動力学とモデリング	平成18年4月～平成20年3月
原 真佐夫	東京大学大学院新領域創成科学専攻	学生	分子動力学とモデリング	平成19年4月～平成20年3月

④ ゆらぎと構造変化グループ

(バイオナノマシンの構造ゆらぎと構造応答の理論モデリングの研究)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
池口 満徳	横浜市立大学大学院総合理学研究科	准教授	ゆらぎ解析技術開発と研究とりまとめ	平成16年10月～平成20年3月
澗上 壮太郎	横浜市立大学大学院総合理学研究科	助教	Focリングの分子動力学	平成16年10月～平成20年3月
中尾 正治	横浜市立大学大学院総合理学研究科	CREST研究員	F1-ATPase サブユニットの分子動力学	平成17年1月～平成17年12月
笠口 友隆	横浜市立大学大学院総合理学研究科	研究員	分子動力学と X線小角散乱の結合	平成19年4月～平成20年3月

5 招聘した研究者等

氏名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Ken Sekimoto (MSC, CNRS/UMMR7057, Universite Paris 7)	バイオナノマシンのシミュレーションに関する意見交換及びセミナー実施のため	神戸	平成17年12月10日～19日
Dmitrii E. Makarov (University of Texas at Austin, Assistant Professor)	Discussion on “Theory and simulation of biomolecular nano-machines” に参加	神戸	平成18年12月10日～16日
Osamu Miyashita (The University of Arizona, Ph.D./Biophysicist)	Discussion on “Theory and simulation of biomolecular nano-machines” に参加	神戸	平成18年12月9日～16日
Kevin Y. Sanbonmatsu (Theoretical Biology and Biophysics Theoretical Division Los Alamos National Laboratory, Principal Investigator)	Discussion on “Theory and simulation of biomolecular nano-machines” に参加	神戸	平成18年12月8日～16日
Florence Tama (The University of Arizona, Assistant Professor)	Discussion on “Theory and simulation of biomolecular nano-machines” に参加	神戸	平成18年12月9日～16日

6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内誌 0 件、国際誌 49 件)

1. Y. Zhu, X. Fu, T. Wang, A. Tamura, S. Takada, J. G. Saven, and F. Gai, Guiding the search for a protein's maximum rate of folding, *Chemical Physics*, 307:99–109, 2004
2. S. Yup Lee, Y. Fujitsuka, D. H. Kim and S. Takada, Roles of physical interactions in determining protein folding mechanisms: Molecular simulation of protein G and alpha spectrin SH3, *Proteins:Structure, Function, and Bioinformatics*, 55:128–138, 2004
3. Y. Fujitsuka, S. Takada, Z. A. Luthey-Schulten, and P. G. Wolynes, Optimizing Physical Energy Functions for Protein Folding, *Proteins:Structure, Function, and Bioinformatics*, 54:88–103, 2004
4. G. Chikenji, Y. Fujitsuka and S. Takada, Protein folding mechanisms and energy landscape of src SH3 domain studied by a structure prediction toolbox, *Chemical Physics*, 307:157–162, 2004
5. F.A. Samatey, H. Matsunami, K. Imada, S. Nagashima, Shaikh.T. R, Thomas,D. R, Chen.J. Z,de Rosier, D. J, A.Kitao, K. Namba, Structure of the bacterial flagellar hook and implication for the molecular universal joint mechanism, *Nature*, 431, 7012, 2004
6. Y. Joti, A. Kitao, N. Go, Molecular simulation study to examine the possibility of detecting collective motion in protein by inelastic neutron scattering, *Physica B*, 350, 2004
7. K. Fujikawa, W. Jin, S. Park, T. Furuta, S. Takada, H. Arikawa, S. Date and S. Shimojo, Applying a Grid Technology to Protein Structure Predictor, *Stud Health Technol Inform. (Proc. HealthGrid 2005)*, 112:27–36, 2005
8. H. Arikawa, S. Masuda, T. Furuta, W. Jin, S. Park, S. Takada, K. Fujikawa and H. Sunahara, A Computing System for Protein Structure Prediction with Trial-and-error Process, *ACS Transaction, IPSJ*, 46(SIG12):407–419, 2005
9. S. Park, S. Takada and M. Yamamura, Two-layered Comparison of Protein Structures by Real-coded GA, *IPSJ Journal*, 46(3):898–910, 2005
10. T. N. Sasaki and M. Sasai, A coarse-grained Langevin molecular dynamics approach to protein structure reproduction, *Chem. Phys. Lett.* 402, No.1–3, 102–106, Jan 24, 2005
11. S. I. Nishimura and M. Sasai, Inertia of amoebic cell locomotion as an emergent collective property of the cellular dynamics, *Phys. Rev. E* 71, 010902, 1–4 (Jan, 2005).
12. M. Walczak, M. Sasai, and P. G. Wolynes, Self consistent proteomic field theory of stochastic gene switches, *Biophys. J.* 88, No,2, 828–850, Feb, 2005
13. S. Park, A Study of Fragment-Based Protein Structure Prediction: Biased Fragment Replacement for Searching Low-energy Conformation, *Genome Informatics*, 16(2):104–113, 2005
14. S.I. Nishimura and M. Sasai, Chemotaxis of a eukaryotic cell in complex gradients of chemoattractant, *Artificial Life and Robotics*, 9, No.3, 123–127, July, 2005
15. T. Hotta, A. Kimura, and M. Sasai, Fluctuating hydration structure around nanometer-size hydrophobic solutes I – Caging and drying around C₆₀ and C₆₀H₆₀ spheres –, *J. Phys. Chem. B*109, No.39, 18600–18608, Oct 6, 2005
16. C. Nagao, T. P. Terada, T. Yomo, and M. Sasai, Correlation between evolutionary structural development and protein folding, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, No.52, 18950–18955, Dec 27, 2005
17. Y. Joti, A. Kitao, N. Go, Protein boson peak originated from hydration-related multiple minima energy landscape, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 24, 2005
18. M. Ikeguchi, J. Ueno, M. Sato and A. Kidera, “Protein structural change upon ligand binding: Linear response theory”, *Phys. Rev. Lett.*, 94, 078102, 1–4, 2005

19. T. Oroguchi, M. Ikeguchi, K. Saeki, K. Kamagata, Y. Sawano, M. Tanokura, A. Kidera and K. Kuwajima, "Atomically Detailed Description of the Unfolding of α -Lactalbumin by the Combined Use of Experiments and Simulations", *J. Mol. Biol.*, 354, 164-172, 2005
20. M. Hashido, M. Ikeguchi and A. Kidera, "Comparative simulations of aquaporin family: AQP1, AQPZ, AQP0 and GlpF", *FEBS. Lett.*, 579, 5549-5552, 2005
21. Y. Sugita, N. Miyashita, M. Ikeguchi, A. Kidera and C. Toyoshima, "Protonation of the acidic residues in the transmembrane cation-binding sites of the Ca^{2+} -pump", *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 6150-6151, 2005
22. T. Kameda and S. Takada, Secondary structure templates the folding of nearby polypeptides, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103: 17765-17770, 2006
23. K. Okazaki, N. Koga, S. Takada, J. N. Onuchic, and P. G. Wolynes, Multiple-basin energy landscapes for large amplitude conformational motions of proteins: Structure-based molecular dynamics simulations, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103: 11844-11849, 2006
24. N. Koga and S. Takada, Folding-based molecular simulations reveal mechanisms of the rotary motor F1-ATPase, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103: 5367-5372, 2006
25. C. Kobayashi and S. Takada, Protein grabs a ligand by extending anchor residues: Molecular simulation for Ca^{2+} binding to calmodulin loop, *Biophysical Journal*, 90: 3043-3051, 2006
26. Y. Fujitsuka, G. Chikenji, S. Takada, SimFold energy function for de novo protein structure prediction: Consensus with Rosetta, *Proteins:Structure, Function, and Bioinformatics*, 62: 381-398, 2006
27. H. Kenzaki and M. Kikuchi, Coarse-grained protein model, cooperativity of folding and subdomain structure, *Chem. Phys. Lett.* 422, No.4-6, 429-433, May 10, 2006
28. K. Itoh and M. Sasai, Flexibly varying folding mechanism of a nearly symmetrical protein: B domain of protein A, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, No.19, 7298-7303, May 9, 2006
29. H. Kenzaki and M. Kikuchi, iversity in free energy landscape and folding pathway of proteins with the same native topology, *Chem. Phys. Lett.* 427, No.4-6, 414-417, Aug 31, 2006
30. T. Ushikubo, W. Inoue, M. Yoda, and M. Sasai, Testing the transition state theory in stochastic dynamics of a genetic switch, *Chem. Phys. Lett.* 430, No.1-3, 139-143, Oct 19, 2006
31. A. Kitao, K. Yonekura, S. Maki-Yonekura, Samatey.F.A, K. Imada, K. Namba, N.Go, Switch interactions control energy frustration and multiple flagellar filament structures, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 13, 2006
32. A. Kitao, Wagner.G, Amplitudes and directions of internal protein motions from a JAM analysis of N-15 relaxation data, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 44, 2006
33. S. Hayward, A.Kitao, Molecular Dynamics Simulations of NAD^{+} -Induced Domain Closure in Horse Liver Alcohol Dehydrogenase, *Biophys J*, 91, 5, 2006
34. H. Nakagawa, M. Kataoka, A. Kitao, Y. Joti, K. Shibata, A. Tokuhisa, I. Tsukushi, N. Go, Hydration-coupled protein boson peak measured by incoherent neutron scattering, *PhysicaB*, 385-386, 2,2006
35. H. Nakagawa, A. Tokuhisa, H. Kamikubo, A. Kitao, Y. Joti, M. Kataoka, Dynamical heterogeneity of protein dynamics studied by elastic incoherent neutron scattering and molecular simulations, *Materials Science and Engineering A*, 442, 1-2, 2006
36. A. Kitao, T. Fr uta, F. A. Samatey, H. Matsunami, K. Imada, K. Iamba, Gap compression/extension mechanism of bacterial Flagellar hook as the molecular universal joint, *Journal of Structural Biology*, 157, 3, 2006
37. Y. Sugita, N. Miyashita, T. Yoda, M. Ikeguchi and C. Toyoshima, Structural Changes of the Cytoplasmic Domain of Phospholamban by Phosphorylation at Ser16: A Molecular Dynamics

- Study, *Biochemistry*, 45, 11752–11761, 2006
38. T. Hotta, and M. Sasai, Fluctuating hydration structure around nanometer-size hydrophobic solutes II – Caging and drying around single-wall carbon nanotubes –, *J. Phys. Chem. C* 111, No.7, 2861–2871, Feb 22, 2007
 39. M. Yoda, T. Ushikubo, W. Inoue, and M. Sasai, Roles of noise in single and coupled multiple genetic oscillators, *J. Chem. Phys.* 126, 115101–1–11, Mar 21, 2007
 40. S. I. Nishimura and M. Sasai, Modulation of the reaction rate of regulating protein induces large morphological and motional change of amoebic cell, *J. Theor. Biol.* 245 No.2, 230–237, Mar 21, 2007
 41. M. Yoda, K. Eguchi, T. P. Terada, and M. Sasai, Monomer-shuffling and allosteric transition in circadian oscillation of KaiC phosphorylation, *PLoS ONE* 2, No.5, e408–1–8, May 2, 2007
 42. Y. Okabe, Y. Yagi, and M. Sasai, Effects of the DNA state fluctuation on single-cell dynamics of self-regulating gene, *J. Chem. Phys.* 127, No.10, 105107–1–8 (2007).
 43. Y. Okabe and M. Sasai, Stable stochastic dynamics in yeast cell cycle, *Biophys. J.* 93, No.10, 3451–3459 (2007).
 44. H. Kenzaki and M. Kikuchi, Free-energy landscape of kinesin by a realistic lattice model, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 71, No.1, 389–395, (2008).
 45. A. Tokuhisa, Y. Joti, H. Nakagawa, A. Kitao, M. Kataoka, Non-Gaussian behavior of elastic incoherent neutron scattering profiles of proteins studied by molecular dynamics simulation, *Physical Review E*, 75, 2007
 46. C. Addy, M. Ohara, F. Kawai, A. Kidera, M. Ikeguchi, S. Fuchigami, M. Osawa, I. Shimada, S.-Y. Park, J. R. H. Tame and J. G. Heddle, “Nickel binding to NikA: an additional binding site reconciles spectroscopy, calorimetry and crystallography”, *Acta Cryst. D*63, 221–229, 2007
 47. Y. Harano, R. Roth, Y. Sugita, M. Ikeguchi, M. Kinoshita, “Physical basis for characterizing native structures of proteins”, *Chem. Phys. Lett.* 437, 112–116, 2007
 48. M. Hashido, A. Kidera, M. Ikeguchi, “Water Transport in Aquaporins: Osmotic Permeability Matrix Analysis of Molecular Dynamics Simulations”, *Biophys. J.*, 93, 373–385, 2007
 49. T. Oroguchi, M. Ikeguchi, M. Ota, K. Kuwajima, A. Kidera, “Unfolding pathways of goat α -lactalbumin as revealed in multiple alignment of molecular dynamics trajectories”, *J. Mol. Biol.*, in press, 2007
 50. K. Takemura, A. Kitao, “Effects of Water Model and Simulation Box Size on Protein Diffusional Motions”, *J. Phys. Chem. B.* 111, 11870–11872, 2007
 51. L. Meinhold, J. C. Smith, A. Kitao, A. H. Zewail, “Picosecond fluctuating protein energy landscape mapped by pressure-temperature molecular dynamics simulation”, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 104, 17261–17264, 2007
 52. C.-P. Chng, A. Kitao, “Thermal Unfolding Simulations of Bacterial Flagellin: Insight into its Refolding before Assembly”, *Biophys. J.*, *BioFAST*: February 8, 2008. doi :10.1529/ biophys. J., 107., 123927.
 53. Y. Joti, H. Nakagawa, M. Kataoka, A. Kitao, “Hydration-dependent protein dynamics revealed by molecular dynamics simulation of crystalline Staphylococcal nuclease”, *J. Phys. Chem. B.*, in press.
 54. Y. Joti, H. Nakagawa, M. Kataoka, A. Kitao, “Hydration effects on low-frequency protein dynamics observed in simulated neutron scattering spectra”, Yasumasa Joti, *Y. Biophys. J.*, in press.
 55. T. N. Sasaki, H. Cetin and M. Sasai, A coarse-grained Langevin molecular dynamics approach to de novo protein structure prediction, *Biochem. Biophys. Research Comm.* in press (2008).
 56. T. Furuta, Y. Fujitsuka, G. Chikenji, and S. Takada *In silico* chaperonin-like cycle helps folding of proteins for structure prediction, *Biophysical Journal*, in press.

57. W. Jin, S. Takada, Asymmetry in membrane protein sequence and structure: Glycine outside rule. *Journal of Molecular Biology*, in press.

(2)その他の著作物（総説、書籍など）

1. 高田彰二、高城史子、フォールディングの理論、実験医学増刊「細胞内タンパク質の社会学」、23:44(2254)-49(2259), 2005
2. 朴 聖俊, 千見寺 浄慈, 広川 貴次, 富井 健太郎, 高田 彰二, タンパク質立体構造予測の現状と未来, 人工知能学会誌, 20(4):479-485, 2005
3. 千見寺 浄慈, 高田 彰二, 本野 千恵, 富井 健太郎, CASP6 会議報告—日本勢ががんばる—, 生物物理, 45(3):165-167, 2005
4. 高田彰二, フォールディング反応—理論とシミュレーション—, タンパク質科学(後藤祐児、桑島邦博、谷澤克行 編)化学同人, 261-272, 2005
5. 岡本祐幸, 高田彰二, タンパク質のフォールディングシミュレーションから立体構造予測問題に迫る, 現代化学 3月号, 408:47-53, 2005
6. 笹井理生、蛋白質の機能発現と柔らかいダイナミクス、物性研究 85, No.5, 630-634 2005
7. 木寺詔紀、池口満徳、構造ダイナミクスの理論とシミュレーション、タンパク質科学～構造・物性・機能～、後藤祐児・桑島邦博・谷澤克行編、化学同人、2005
8. 池口満徳、桑島邦博、フォールディング実験とその分子動力学による再現、現代化学、407, 49-54, 2005
9. 長尾知生子、笹井理生、タンパク三次元構造の初期進化のメカニズム、生体の科学 57, No.5, 370-371, 2006
10. 池口満徳、木寺詔紀、タンパク質構造変化の理論: 平衡ゆらぎと線形応答理論、生物物理、46, 275-278, 2006
11. 杉田有治、池口満徳、脂質二重膜・膜蛋白質の分子動力学計算、物性研究、86, 157-197, 2006.
12. 池口満徳、木寺詔紀、蛋白質構造変化の源はゆらぎ—分子結合に伴う蛋白質立体構造変化の理論—、蛋白質 核酸 酵素、51, 268-273, 2006.
13. 太田元規、池口満徳、タンパク質フォールディング博物学の曙、生物物理、46, 224-227, 2006.
14. 高田彰二、生体分子の計算機シミュレーション: 巨大システムへの挑戦、パリティ、51-52、2007
15. T. Ushikubo, W. Inoue, M. Yoda, and M. Sasai, Theoretical Research on Dynamics of the Genetic Toggle Switch, *Frontiers of Computational Science*, Y. Kaneda, et al. eds. Springer, ISBN-103-540-56373-9, 289-292, 2007
16. T. Hotta and M. Sasai, Hydrophobic Hydration on Nanometer Length Scale, *Frontiers of Computational Science*, Y. Kaneda, et al. eds. Springer, ISBN-103-540-56373-9, 239-242, 2007
17. 笹井理生、蛋白質の柔らかいダイナミクス、ページ数 210(予定) 印刷中(培風館 6月, 2008)
18. 城地保昌、北尾彰朗、蛋白質の効率的機能を支えるメカニズム、蛋白質核酸酵素、51, No.8, 972-978, 2006
19. 城地保昌、北尾 彰朗、分子シミュレーションと中性子散乱による蛋白質ダイナミクスの研究、分子シミュレーション研究会会誌「アンサンプル」、8, 44-47, 2006
20. 北尾彰朗、今田勝巳、難波啓一、細菌べん毛繊維は分子間相互作用とフラストレー

ションを利用して超らせん構造の変化を制御する、生物物理、48, No.1, 011-017, 2008

(3)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 24 件、国際会議 23 件)

1. 高田彰二(神戸大)アミノ酸配列からの蛋白質立体構造予測:現状 CASP6 と今後、日本分子生物学会第 27 回年会, Dec, 2004
2. M. Sasai (Nagoya U.) Dynamical transition and proteinquake in PYP and RAS, The 8th membrane forum, Nagoya, Nov 23-26, 2004
3. 笹井理生(名古屋大)、蛋白質の機能発現と柔らかいダイナミクス、基礎物理学研究所研究会「ナノバイオダイナミクス」、京都大学、Mar 4-5, 2005
4. 伊藤一仁(名古屋大)、蛋白質の構造変化過程の自由エネルギーランドスケープ理論 -統計力学模型によるアプローチ-、研究会「複雑な多谷ポテンシャルエネルギー面上で生起する動力学諸問題:タンパク質とその周辺」、神戸大学、Mar 16, 2005
5. 高田彰二(神戸大)、蛋白質立体構造予測技術の現状と未来、並列生物情報処理イニシアティブ、Jan, 2005
6. S. Takada(Kobe U.), Structure prediction by folding: Current status, CASP6, and beyond, 特定領域研究「ゲノム情報科学」公開ワークショップ:GenProC2005, Jan, 2005
7. S. Takada(Kobe U.), Roles of local interaction in folding energy landscape, US-Japan Symposium on Folding, Design and Dynamics (May 2005, Philadelphia, USA)
8. S. Takada(Kobe U.), Roles of local interactions in funneling protein energy landscape, 理研シンポジウム Pressure and protein dynamics, Harima, 2005
9. S. Takada(Kobe U.), Multicanonical ensemble fragment assembly simulation for protein structure prediction, 2005 International Conference on Scientific Computation and Differential Equations Nagoya May, 2005
10. S. Takada(Kobe U.), What we can learn about protein folding from recent progress in structure prediction, the 5th KIAS conference on protein structure and function, Seoul, Korea Sep, 2005
11. S. Takada(Kobe U.), High Throughput Computing バイオグリッドシンポジウム BioGrid2005, 東京, 2005
12. S. Takada, Multiple funnels for protein dynamical functions 第 43 回日本生物物理学会年会、札幌 2005
13. 笹井理生(名古屋大)、一分子システムの統計物理学:生体分子機械の物理的理解に向けて、基礎物理学研究所研究会、京都大学、Dec 15-16, 2005
14. 笹井理生(名古屋大)、分子ゆらぎのつくる生命プロセス、高等研究院セミナー、名古屋大学、Feb 28, 2006
15. A. Kitao(U. Tokyo), Molecular Interaction and Dynamics in Biological Supramolecules, ゲノム特定領域シンポジウム GenProC2005 高次構造から見えてくるタンパク質の機能、お台場科学未来館, Jan 19, 2005
16. 北尾彰朗、東京大学分子細胞生物学研究所、分子シミュレーションでみる蛋白質と生体超分子のダイナミクス、北里大学理学部セミナー, Feb 28, 2005
17. 北尾彰朗(東京大)、スーパーコンピュータによる生体超分子系のシミュレーション、自然科学研究機構計算科学研究センタースーパーコンピューターワークショップ、岡崎カンファレンスセンター、Mar 8, 2005
18. 北尾彰朗(東京大)、分子科学コア領域と関連領域の最先端、生体超分子の機能を生み出す分子間相互作用とダイナミクス、分子科学研究シンポジウム、岡崎カンファレンスセンター、Jun 5, 2005
19. 北尾彰朗(東京大)、蛋白質のエネルギー地形とボゾンピークの起源、東京大学大学院理

- 学研究科物理学専攻生物物理セミナー, Jun 23, 2005
20. 北尾彰朗(東京大)、生体超分子における相互作用とフラストレーション:細菌べん毛繊維多型, 早稲田大学理工学部物理学科セミナー講演, Dec 16, 2005
 21. M. Ikeguchi (Yokohama City U.), Large-Scale Molecular Dynamics Simulations and Theory of Conformational Changes in Proteins, International Conference on Scientific Computation and Differential Equations (SciCADE05), Nagoya, 2005.
 22. M. Ikeguchi (Yokohama City U.), Large-Scale Molecular Dynamics Simulations of Biomolecules, 19th International Conference on Numerical Simulation of Plasmas and 7th Asia Pacific Plasma Theory Conference (ICNSP&APPTC), Nara, 2005
 23. S. Takada (Kobe U.), Minimal model for protein unfolding and translocation by AAA+ unfoldase, The 20th Ann. Symp. The Protein Society, San Diego, USA, Aug, 2006
 24. S. Takada (Kobe U.), Large-amplitude conformational dynamics of proteins: Fluctuation, cracking, & remodeling revealed by minimalist models, Meeting“Protein dynamics and biological applications of time-resolved spectroscopy”, Kobe, Aug, 2006.
 25. 高田彰二(神戸大) 生体分子から生体超分子システムへ、第13回理論化学シンポジウム、葉山、Sep, 2006
 26. S. Takada(Kobe U.), Modeling and simulating biomolecular machines, The 4th Open Workshop for Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, Kyoto, Dec 2006
 27. Nobuyasu Koga(Kobe U.), Converting Mechanisms of molecular motors, F1 and HslU ATPase, from bending motion to rotation and translocation, Discussions on Theory and simulation of biomolecular systems, Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16 2006
 28. M. Sasai (Nagoya U.), Energy landscape theory of protein functioning, Pressure, hydration and dynamics- toward a new dynamic view of proteins Bankoku Shinryoukan, Okinawa, Jan. 15-19, 2006
 29. M. Sasai (Nagoya U.), Structural Change in Functional Funnel, The Sixth KIAS Conference on Protein Structure and Function, Korea Institute for Advanced Study, Seoul, Oct 26-28, 2006
 30. M. Sasai (Nagoya U.), Sliding motion of myosin head along actin filament, Discussion on“Theory and simulation of biomolecular nano-machines, Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16, 2006
 31. G.Chikenji (Nagoya U.), Discussion on Theory and simulation of biomolecular nano-machines, Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16, 2006
 32. 笹井理生(名古屋大)、蛋白質ダイナミクスにおける対称性の破れ、蛋白質ダイナミクス研究会、岐阜大学、Jun 22-23, 2006
 33. 笹井理生(名古屋大)、ソフト分子マシン、高等研究院レクチャー、名古屋大学、Oct 10, 2006
 34. 笹井理生(名古屋大)、ガラス転移の統一概念:諸理論の相互関係と実験的検証、蛋白質の動的転移と光シグナル受容物性研短期研究会、東京大学物性研究所、Nov 20-22, 2006
 35. 笹井理生(名古屋大)、遺伝子発現の確率ダイナミクス、情報統計力学の深化と展開、大手町サンケイプラザ、Dec 19-20, 2006
 36. 笹井理生(名古屋大)、階層を越えて:蛋白質のゆらぎから細胞のゆらぎへ、第3回「生物物理学的アプローチによるゲノム情報解析研究会」、名古屋大学、Dec 22, 2006
 37. 北尾彰朗(東京大)、バイオナノマシンの機能制御原理を探るー 生体超分子動力学によるアプローチー、ナノサイエンス実証研究第4回公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター、Apr 5, 2006
 38. 北尾彰朗(東京大)、細菌べん毛繊維多型とフラストレーション、日本蛋白質科学会、国立京都国際会館、Apr 26, 2006

39. 北尾彰朗(東京大)、凝縮系で効率的機能制御を可能にするダイナミクスー蛋白質から生体超分子まで一、テラヘルツ波による物質・生命の化学と応用に関する研究開発専門委員会、弘済会館、Sep 15, 2006
40. 北尾彰朗(東京大)、バイオナノマシンの構造機能制御、CREST ナノバーチャル領域横断シンポジウム、学士会館、Nov 6-7, 2006
41. 北尾彰朗(東京大)、細菌べん毛の超らせん構造多型を可能にする分子間相互作用とフラストレーション、21世紀COEセミナー、東大駒場キャンパス、Dec 2, 2006
42. 池口満徳(横浜市立大)、水チャンネルアクアポリンの水透過分子シミュレーション、第6回日本蛋白質科学会年会、ワークショップ「フォールディングから機能、そして巨大複合体へ」、京都、2006
43. Y. Joti(U. Tokyo), Molecular simulation study to reveal the origin of the protein boson peak, 3th STRUCTURAL DYNAMICS OF PROTEINS, フランス ラウエ・ランジュバン研究所, Jan 17, 2007
44. A. Kitao(U. Tokyo), Molecular mechanism of polymorphic supercoiling:molecular dynamics study of bacterial flagellar filament and hook, 3th STRUCTURAL DYNAMICS OF PROTEINS, フランス ラウエ・ランジュバン研究所, Jan 17, 2007
45. A. Kitao(U. Tokyo), Exploring protein dynamics in collective coordinate space, Prion Canada 2007 Satellite Meeting, Calgary Canada, Feb 21, 2007
46. 北尾彰朗(東京大)、蛋白質・生体超分子におけるエネルギーフラストレーションと構造多型、「生体分子における構造・ダイナミクス・機能の最適化問題:電子状態から巨大超分子まで」、名古屋大学 野依記念学術交流間、Mar 29, 2007
47. A. Kitao(U. Tokyo), Polymorphic Supercoiling Mechanism of Bacterial Flagellar Filament and Hook, Theoretical Colloquia Series, America Los Alamos National Laboratory Physcs, Jun 21, 2007
48. A. Kitao(U. Tokyo), “Role of energy frustration in function of protein and supramolecule”, The 7th KIAS - Soongsil Conference on Protein Structure and Function, Seoul, KOREA, Oct 14, 2007
49. 北尾彰朗(東京大)第1回論理薬研究会「サブマイクロ秒領域での蛋白質に揺らぎと機能」、岐阜、Dec 5, 2007
50. A. Kitao(U. Tokyo), Japan - UK Symposium on conformational changes in proteins and nucleic acids which constitute biological macro-molecules, Kanagawa, JAPAN, Dec 20, 2007
51. 北尾彰朗(東京大)スーパーコンピューターワークショップ 2008 大規模計算と分子のダイナミクス「大規模分子動力学法による生体超分子の立体構造変化と機能」、岡崎分子研、Feb 18, 2008
52. M. Sasai, Energy landscape perspective of protein functioning, The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry, Beijing, Sep.22-26 (2007).
53. M. Sasai, Bottom-ups and top-downs in biological systems, The 2nd International Workshop on Natural Computing, Nagoya, Dec.10-13 (2007).
54. M. Sasai, Energy Landscape Perspective of Protein Function and Structure Formation, Workshop on Computational Biophysics, Nagoya, Nov.22-21 (2007).
55. S. Takada, Working principle of molecular motors revealed by molecular simulations, WORKSHOP ON COMPUTATIONAL BIOPHYSICS, Nagoya, Nov. 2007.
56. 高田彰二、第1回論理薬研究会「計算機実験による生体分子システムの作動原理探求」、岐阜、Dec 5, 2007
57. 古賀信康、高田彰二 分子シミュレーションによる F1-ATPase 回転機構の研究、第45回日本生物物理学会年会、横浜パシフィコ、Dec. 2007.
58. S. Takada, The working principle of biomolecular machines revealed by molecular simulations, The 10th Asia Pacific Physical Conference, Pohang, Korea, Aug.

2007.

59. 高田彰二、構造変化シミュレーションからの生体分子機械の作動原理探求、大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質の構造変化の仕組みを探る」、吹田、March 2008

口頭発表 (国内会議 30 件、国際会議 7 件)

1. 小林千草(神戸大)、高田彰二、リガンド結合反応における脱水和とタンパク質ゆらぎの変化: カルモジュリンの結合における分子動力学シミュレーション Ca²⁺、第 32 回生体分子科学討論会 神戸、2005
2. 千見寺浄慈(神戸大)、千見寺浄慈、藤埴佳見、高田彰二、第一原理的タンパク質立体構造予測の現状とフラグメントアセンブリ法の謎、第5回日本蛋白質科学会年会 福岡国際会議場、2005
3. S. I, Nishimura (Nagoya U.) and M. Sasai, Amoebic ability to arrive at signal sources in an obstacle-rich space, 10th Artificial Life and Robotics, B-con Plaza, Beppu, Ohita, Feb 3-6, 2005
4. M. Yoda(Nagoya U.) and M. Sasai, Stochastic dynamics of coupled repressilators, 50th NIBB conference, Okazaki Conference Center, Okazaki, Feb 9, 2005
5. 堀田 剛史(名古屋大)、笹井 理生、ナノメートルサイズにおける疎水性水和、日本物理学会 第 60 回年次大会、東京理科大学 野田キャンパス、Mar 24, 2005
6. 佐々木尚(名古屋大)、笹井理生、粗視化モデルによるタンパク質の動的構造形成シミュレーション、生物物理学会中部支部第1回討論会、名古屋大学 野依記念物質科学記念、Mar 29, 2005
7. Y. Okabe(Nagoya U.), Y. Yagi and M. Sasai, Stochastic fluctuation and relaxation in a genetic feedback loop Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem, Germany Jul 15, 2005
8. Y. Okabe(Nagoya U.) and M. Sasai, Stochastic Fluctuation and Stability in the Molecular Network of Yeast Cell Cycle Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem, Germany, Jul 15, 2005
9. M. Yoda(Nagoya U.) and M. Sasai, Stochastic dynamics of coupled repressilators, 15th IUPAB Congress and 5th European Biophysical Societies Association Congress, Corum Center, Montpellier, France, Aug 28, 2005
10. 笹井理生(名古屋大)、寺田智樹、蛋白質のやわらかさとミオシンの一方向的な滑り運動、生体分子とゆらぎ研究会2005、京都市、関西セミナーハウス、Jun 20, 2005
11. 堀田 剛史(名古屋大)、笹井 理生、ナノメートルサイズの疎水性水和についての研究、日本物理学会 2005 年秋季大会、同志社大学 京田辺キャンパス、Sep 18, 2005
12. 堀田 剛史(名古屋大)、笹井 理生、ナノメートルサイズにおける疎水性水和、分子構造総合討論会 2005、タワーホール船堀、東京、Sep 27-30, 2005
13. 佐々木尚(名古屋大)、粗視化モデルによるタンパク質の動力的構造予測法の開発、第4回 FCS 研究会、名古屋大学 高等総合研究館、Oct 31, 2005
14. 寺田智樹(名古屋大)、アクトミオシンの粗視化モデルによる分子動力学計算レバーアームモデルではない何かを求めて、CRESTチームミーティング、東京大学 山上会館、Dec 2, 2005
15. 笹井理生(名古屋大)、遺伝子スイッチの確率的揺らぎとネットワーク、COE セミナー(情報生命)、奈良先端科学技術大学院大学、Jan 20, 2006
16. 北尾彰朗(東京大)、柔らかい蛋白質の集合体である超分子の構造と機能はどのように調節されているのか?、第 6 回生体分子のダイナミクス研究会、東大農学部、Jul 26, 2005
17. 城地保昌(東京大)、計算機実験で探る中性子散乱実験による蛋白質のドメイン運動観測の可能性、第 6 回生体分子のダイナミクス研究会、東大農学部、Jul 26, 2005
18. 高田彰二(神戸大)、細胞内における蛋白質高次構造のダイナミクス、特定領域研究“水と生

- 体分子、合同班会議、シェラリゾート白馬, Jul 31-Aug 3, 2006
19. T. N. Sasaki(Nagoya U.), M. Sasai, A coarse-grained Langevin molecular dynamics approach to de novo structure prediction, Mini Symposium on Theoretical Chemistry of Condensed Phase, Nagoya, Mar 14, 2007
 20. 西村信一郎(名古屋大)、笹井理生、アメーバ状細胞の運動と形状の数理モデル、日本物理学会 2006 年秋季大会、千葉大学、Sep 23-26, 2006
 21. 岡部ゆりえ(名古屋大)、八木悠、笹井理生、遺伝子スイッチにおけるゆらぎと有効温度、日本物理学会 2006 年秋季大会、千葉大学、Sep 23-26, 2006
 22. 佐々木尚(名古屋大)、笹井理生、粗視化モデルによるタンパク質の動力学的構造予測法の開発、日本物理学会 2006 年秋季大会、千葉大学、Sep 23-26, 2006
 23. 笹井理生(名古屋大)、遺伝子スイッチの確率ダイナミクス、量子化学セミナー、京都大学、Feb 16, 2007
 24. 徳田直子(名古屋大)、長尾知生子、笹井理生、千見寺浄慈、遺伝子発現過程を考慮した粗視化 DNA モデルの構築、日本物理学会春季大会、鹿児島大学、Mar 19, 2007
 25. 北尾彰朗(東京大)、生体超分子ユニバーサルジョイントの原理、生体分子のダイナミクス研究会、岐阜大学医学部本館、Jun 22, 2006
 26. 中川洋、城地保昌、北尾彰朗(東京大)、柴田薫、郷信広、片岡幹雄、中性子非弾性散乱による蛋白質ダイナミクスの水和効果、日本物理学会、千葉大学西千葉キャンパス、Sep 23, 2006
 27. 城地保昌、中川洋、徳久淳師、片岡幹雄、北尾彰朗(東京大)、蛋白質の非干渉性中性子弾性散乱データに関する理論的考察、日本物理学会、千葉大学西千葉キャンパス、Sep 23, 2006
 28. A. Kitao(U. Tokyo)、Polymorphic Transformation of bacterial Flagellar Filament and Hook, 生体分子ナノマシンの理論とシミュレーション討論会、Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12, 2006
 29. L. Yang(U. Tokyo)、A. Kitao, I. Bahar, Dynamics and shape of enzymes predipose the location of active sites, 生体分子ナノマシンの理論とシミュレーション討論会、Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12, 2006
 30. 北尾彰朗(東京大)、既知ナノ生体物質の機能メカニズム解明、次世代ナノ生体物質・次世代エネルギー合同グループ会議、KKR ホテルびわこ、Dec 27, 2006
 31. 堀直人(神戸大)、高田彰二、Wang-Landau sampling に基づくタンパク質のフォールディングエネルギー地形の解析、日本物理学会第 62 回年次大会、北海道大学札幌キャンパス、Sep 21-24, 2007
 32. 高田彰二(京都大)、生体分子モーターの粗視化分子シミュレーション、日本物理学会第 62 回年次大会、北海道大学札幌キャンパス、Sep 21-24, 2007
 33. 北尾彰朗(東京大)、概知ナノ生体物質の機能メカニズム解明、岡崎コンファレンスセンター大会議室、第一回公開シンポジウム、Mar 5, 2007
 34. 北尾彰朗(東京大)、大規模シミュレーションによる生体超分子ダイナミクス、第一回公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター大会議室、Mar 5, 2007
 35. 北尾彰朗(東京大)、Gap compression/extension mechanism of bacterial flagellar hook as the molecular universal joint、第 13 回べん毛研究交流会、研究成果活用プラザ広島、Mar 06, 2007
 36. 中川洋(原子力機構量子ビーム)、城地保昌、尾彰朗、柴田薫、郷信広、片岡幹雄、非干渉性中性子散乱によるタンパク質の動力学移転における水和水の挙動解析、日本物理学会春季大会、鹿児島大学郡元キャンパス、Mar 19, 2007
 37. 櫻庭俊(東京大)、北尾彰朗、生体分子を対象とした新規アンブレラサンプリング法の開発、日本物理学会春季大会、鹿児島大学郡元キャンパス、Mar 21, 2007
 38. L-W. Yang(U. Tokyo)、A.J. Rader, E. Eyal, S. Liu, C.J. Jursa, C. Chennubhotla, M. Holliman, S.C. Chen, J.G. Jee, A. Kitao, H. Karimi, A. Gronenborn, L. Bahar, Dynamics era : How information on conformational dynamics can be used to gain a deeper understanding of biological events at the molecular level?, Vienna(Austria), July 23, 2007

39. 竹村和浩(東京大)、北尾彰朗、「タンパク質ユビキチンのNMR緩和と分子シミュレーション」、第45回日本生物物理学会年会、神奈川、Dec 21, 2007
40. 櫻庭俊(東京大)、北尾彰朗、「生体分子の自由エネルギー地形の解析」、第45回日本生物物理学会年会、神奈川、Dec 21, 2007
41. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、バクテリオファージT4の感染初期過程、第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、Dec 21, 2007
42. L-W. Yang(東京大)、二島渉、北尾彰朗、Dynamics portal-An integral effort on developing and organizing dynamics web servers/databases 第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、Dec 21, 2007
43. 北尾彰朗(東京大)、生体超分子の立体構造変化と機能、第4回分野間プロジェクト「巨大計算新手法の開発と分子・物質シミュレーション中核拠点の形成」連携研究会、岡崎分子研、Feb 13, 2008
44. 北尾彰朗(東京大)、大規模分子動力学シミュレーションで探るべん毛繊維とフックの構造多型、2008 べん毛研究交流会、関西セミナーハウス、Mar. 4, 2008
45. 櫻庭俊(東京大)、北尾彰朗、「生体分子の自由エネルギー地形の解析」、日本物理学会年会、近畿大学本部キャンパス、Mar 23-26, 2008
46. 南 慎太郎、千見寺 浄慈、構造予測ツールを用いたカルモジュリンの構造変化についての研究、第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007年12月21-23日
47. 西村 信一郎、笹井 理生、第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、細胞運動及び細胞分裂の統一モデル 2007年12月21-23日

② ポスター発表 (国内会議 79 件、国際会議 70 件)

1. 朴聖俊(神戸大)、千見寺浄慈、藤埴佳見、高田彰二、フラグメントアセンブリ法のための戦略的フラグメント探索、日本生物物理学会第42回年会、Dec, 2004
2. 金 文珍(神戸大)、古田忠臣、朴 聖俊、古賀信康、高田彰二、ROKKY:蛋白質立体構造予測の統合サーバー、日本生物物理学会第42回年会、Dec, 2004
3. 藤埴佳見(神戸大)、千見寺浄慈、朴 聖俊、高田彰二、タンパク質の de novo 立体構造予測: CASP6 における成功と失敗、日本生物物理学会第42回年会、Dec, 2004
4. 古田忠臣(神戸大)、高田彰二、分子シャペロン環境を模したタンパク質構造探索法の研究: de novo 立体構造予測に向けて、日本生物物理学会第42回年会、Dec, 2004
5. 北尾彰朗(東京大)、米倉功治)、眞木さおり、Samatey Fedel A、今田勝巳、難波啓一、郷信広、分子動力学シミュレーションによる細菌べん毛繊維の超らせん構造変化、第42回日本生物物理学会、国立京都国際会館、Dec 13, 2004
6. 樋口真理子(原研・中性子利用センター)、石田恒、北尾彰朗、山縣ゆり子、郷信広、MutT の構造変化と基質認識の関連、第42回日本生物物理学会、国立京都国際会館、Dec 13, 2004
7. 城地保昌(東京大学分子細胞生物学研究所)、北尾彰朗、郷信広、分子シミュレーションで探る蛋白質中性子非弾性散乱実験の可能性、第42回日本生物物理学会、国立京都国際会館、Dec 13, 2004
8. F.A. Samatey(JST・ICORP・超分子ナノマシン)、北尾彰朗、今田勝巳、松波秀行、長島重弘、難波啓一、Mechanism of Flagellar hook bending flexibility revealed by molecular dynamic simulation of protofilament extension and compression、第42回日本生物物理学会、国立京都国際会館、Dec 14, 2004
9. 徳久淳師(奈良先端大)、城地保昌、上久保裕生、中川洋、北尾彰朗、片岡幹雄、非干渉性弾性中性子散乱プロファイルと蛋白質ダイナミクスの相関、第42回日本生物物理学会、国立京都国際会館、Dec 15, 2004
10. 岡崎圭一(神戸大)、古賀信康、高田彰二、タンパク質の構造変化のメカニズムを探る: Multiple Go Model による分子動力学シミュレーション、第5回日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Nov, 2005

11. 千見寺浄慈(神戸大)、藤埴佳見、高田彰二、第一原理的タンパク質立体構造予測の現状とフラグメントアセンブリ法の謎、第5回日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Nov, 2005
12. 金 文珍(京都大)、三木崇史、高田彰二、フラグメントアセンブリ法による膜蛋白質の立体構造予測、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
13. 巽 理恵(神戸大)、古賀信康、高田彰二、ミオシンの運動機構の解明に向けて 一粗視化モデルによる分子シミュレーション、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
14. 竹内晋司(神戸大)、古賀信康、小林千草、高田彰二、ATP 依存的な蛋白質のアンフォールディングとトランスロケーション:ミニマルモデルによるシミュレーション、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
15. 古賀信康(神戸大)、高田彰二、F1-ATPase の回転に対する回転電場を用いた外力の導入、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
16. 伊藤英夫(神戸大)、藤埴佳見、千見寺浄慈、高田彰二、タンパク質の高精度モデリングに向けて:全原子モデルによるフラグメントアセンブリ、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
17. 小林千草(神戸大)、高田彰二、タンパク質は側鎖を伸ばしてリガンドを掴む:カルモジュリンループのCa²⁺結合における分子動力学シミュレーション、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
18. 岡崎圭一、古賀信康、高田彰二、Multiple Gō Model による分子動力学シミュレーション、第43回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
19. 古賀信康(神戸大)、高田彰二、Molecular mechanisms of rotary motor F1-ATPase: molecular dynamics simulation、「タンパク質の一生」国際会議、淡路夢舞台国際会議場、Oct, 2005
20. Y. Okabe(Nagoya U.) and Sasai Masaki, Structure and Dynamics of Complex Biological Networks, Stable Stochastic Dynamics in Yeast Cell Cycle 50th NIBB Conference, Okazaki Conference Center, Okazaki, Feb 8-10, 2005
21. T. Hotta(Nagoya U.), M. Sasai, Water and Biomolecules, Hydrophobic hydration in nanometer scale, The 2nd Open Workshop for Scientific Research in Priority Areas KOKUYO Hall, Tokyo, Mar 17-18, 2005
22. K. Itoh(Nagoya U.), M. Sasai, Water and Biomolecules, Multidimensional View of Protein Folding Free Energy Landscape, The 2nd Open Workshop for Scientific Research in Priority Areas, KOKUYO Hall, Tokyo, Mar 17-18, 2005
23. T.N. Sasaki(Nagoya U.), M. Sasai(Nagoya U.), Water and Biomolecules, A coarse-grained Langevin molecular dynamics approach to protein structure reproduction, The 2nd Open Workshop for Scientific Research in Priority Areas, KOKUYO Hall, Tokyo, Mar 17-18, 2005
24. 依田充正(名古屋大)、笹井理生, Stochastic dynamics of coupled repressors, 日本物理学会, 東京理科大学野田キャンパス, Mar 27, 2005
25. S. Hayward(U. East Anglia), A. Kitao, Protein Boson Peak originated from anharmonic nature of energy landscape, 2nd Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, KOKUYO HALL, Mar 17, 2005
26. Y. Joti(U. Tokyo), A. Kitao, N. Go, Protein Boson Peak originated from anharmonic nature of energy landscape JAERI, 2nd Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, KOKUYO HALL, Mar 18, 2005
27. A. Tokuhisa(Nara Institute of Science and Technology), Y. Joti, H. Nakagawa, A. Kitao, M. Kataoka, Domain Motion of Alcohol Dehydrogenase upon ligand binding, 2nd Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, KOKUYO HALL, Mar 18, 2005
28. Y. Okabe(Nagoya U.), Y. Yagi, M. Sasai, Stochastic fluctuation and relaxation in a genetic feedback loop, European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2005), Dresden University of Technology, Germany, Jul 18-22, 2005

29. Y. Okabe(Nagoya U.), M. Sasai, Stochastic Fluctuation and Stability in the Molecular Network of Yeast Cell Cycle, European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2005), Dresden University of Technology, Germany, Jul 18-22, 2005
30. Y. Okabe(Nagoya U.), M. Sasai, Stable stochastic dynamics in yeast cell cycle, 15th IUPAB and 5th European Biophysical Societies' Association International Biophysics Congress, Corum Center in Montpellier, France , Aug 27-Sep 1, 2005
31. Y. Okabe(Nagoya U.), Y. Yagi, M. Sasai, Stochastic fluctuation and relaxation in a genetic feedback loop, 15th IUPAB and 5th European Biophysical Societies' Association International Biophysics Congress, Corum Center in Montpellier, France, Aug 27-Sep 1, 2005
32. T. Hotta(Nagoya U.), M. Sasai, Hydrophobic Hydration In Nanometer Scale, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Nagoya, Dec 12-13 2005
33. M. Yoda(Nagoya U.), M. Sasai, Stochastic dynamics of coupled repressilators, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Nagoya, Dec 12-13 2005
34. H. Cetin (Nagoya U.), T. N.Sasaki, M. Sasai, Search for protein structures: Combined use of the Langevin dynamics and the class-sequence assessment, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Nagoya, Dec 12-13 2005
35. T. Ushikubo(Nagoya U.), W. Inoue, M. Yoda, M. Sasai, Theoretical research on dynamics of the genetic toggle switch, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Nagoya, Dec 12-13 2005
36. Y. Okabe(Nagoya U.), Y. Yagi, M. Sasai, Stochastic Fluctuation and Relaxation in a Genetic Feedback Loop, The 16th International Conference on Genome Informatics, Yokohama, Dec 19-21, 2005
37. T. Ushikubo(Nagoya U.), W. Inoue, M. Yoda, M. Sasai, Theoretical research on dynamics of the genetic toggle switch, The 16th International Conference on Genome Informatics, Yokohama, Dec 19-21, 2005
38. H. Cetin(名古屋大), 笹井理生, Langevin 動力学と構造一配列評価の併用による構造予測の試み, 日本蛋白質科学会, 福岡国際会議場, Jun 30, 2005
39. 岡部ゆりえ(名古屋大), 八木悠, 笹井理生, 遺伝子スイッチにおけるゆらぎと緩和の理論的解析, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
40. 依田充正(名古屋大), 笹井理生, Stochastic dynamics of coupled repressilators, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
41. 岡部ゆりえ(名古屋大), 笹井理生, 確率的ゆらぎに対する細胞周期の安定性の解析, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
42. 伊藤一仁(名古屋大), 笹井理生, 蛋白質の折り畳み過程における対称性の破れ, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
43. 西村信一郎(名古屋大), 笹井理生, アメーバ状細胞の運動と形状の研究, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
44. 佐々木尚(名古屋大), 笹井理生, 粗視化モデルによるタンパク質の動力的構造予測法の開発, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
45. 寺田智樹(名古屋大), 笹井理生, アクトミオシンの粗視化モデルによる分子動力学計算 III, 日本生物物理学会第 43 回年会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23-25, 2005
46. 西村信一郎(名古屋大), 笹井理生, アメーバ状細胞の運動と形状の研究, 第8回細胞性粘菌研究会, 石巻専修大学, 宮城県石巻市, Nov 26-27, 2005
47. 城地保昌(東京大), 北尾彰朗, 分子シミュレーションで探る中性子準弾性散乱による蛋白質の非調和運動観測の可能性, 日本物理学会秋季大会, 同志社大学, Sep 21 2005
48. 樋口真理子(原研・中性子利用センター), 石田恒, 北尾彰朗, 山縣ゆり子, 郷信広, MutT の基質結合にともなう構造変化と基質認識, 第 43 回日本生物物理学会, 札幌コンベンションセンター, Nov 23, 2005
49. 北尾彰朗(東京大), S. Hayward, リガンド結合とドメイン運動に伴う蛋白質の水和構造変化,

- 第 43 回日本生物物理学会、札幌コンベンションセンター、Nov 23, 2005
50. 城地保昌(東京大)、北尾彰朗、郷信広、分子シミュレーションによる蛋白質のボゾンピーク研究、第 43 回日本生物物理学会、札幌コンベンションセンター、Nov 25, 2005
 51. 徳久淳師(奈良先端大)、城地保昌、上久保裕生、中川洋、北尾彰朗、片岡幹雄、非干渉性弾性中性子散乱実験に見られる非ガウス性からの蛋白質ダイナミクス情報抽出の試み、第 43 回日本生物物理学会、札幌コンベンションセンター、Nov 25, 2005
 52. H. Nakagawa(U. Tokyo), M. Kataoka, Y. Joti, A. Kitao, K. Shibata, A. Tokuhisa, International Conference on Neutron Scattering 2005, Hydration-coupled protein boson peak measured by incoherent neutron scattering, オーストラリア, Nov 27-Dec 2 2005
 53. M. Ikeguchi(Yokohama City U.), J. Ueno, M. Sato, A. Kidera, Theory of conformational changes in proteins upon ligand binding, 49th Annual Meeting of Biophysical Society, Long Beach, California, Feb 12-16, 2005
 54. 池口満徳(横浜市立大)、上野次郎、佐藤美和、木寺詔紀、蛋白質の構造変化の理論:ペリプラズム鉄結合蛋白質、クエン酸合成酵素、F1-ATPase、日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Jun, 2005
 55. 山根努、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、岡村英保、西村善文、水溶液環境下でのディスタンスジオメトリ法によるタンパク質の構造決定、日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Jun, 2005
 56. 淵上壮太郎(横浜市立大)、池口満徳、木寺詔紀、リガンド結合が誘起するタンパク質の特異的運動:アデニル酸キナーゼの分子動力学シミュレーション、日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Jun, 2005
 57. 橋戸公則、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、水輸送蛋白質アクアポリンファミリーの分子動力学シミュレーション、日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Jun, 2005
 58. 荳口友隆(横浜市立大)、池口満徳、佐伯喜美子、鎌形清人、木寺詔紀、桑島邦博、速度論的実験と MD シミュレーションを用いた α -ラクトアルブミンのアンフォールディングの原子的詳細にわたる記述、日本蛋白質科学会年会、福岡国際会議場、Jun, 2005
 59. 山根努、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、岡村英保、西村善文、水溶液環境下でのディスタンスジオメトリ法によるタンパク質の構造決定:simulated annealing による構造精密化、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 60. 大森聡、淵上壮太郎、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、線形応答理論による蛋白質構造変化の記述:内部座標系、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 61. 淵上壮太郎(横浜市立大)、池口満徳、木寺詔紀、アデニル酸キナーゼの構造変化ダイナミクス:リガンド結合が誘起するタンパク質の特異的運動、日本生物物理学会年会、札幌、2005
 62. 雨宮崇之、小池亮太郎、淵上壮太郎、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、タンパク質の構造変化データベースの構築と解析、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 63. 太田元規、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、フォールドする軌道としない軌道の決定因子:Trp-cage の場合、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 64. 荳口友隆(横浜市立大)、池口満徳、木寺詔紀、佐伯喜美子、桑島邦博、MD シミュレーションとクラスター解析を用いた α -ラクトアルブミンのアンフォールディング過程の観察、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 65. 橋戸公則、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、水輸送蛋白質アクアポリンファミリーの分子動力学シミュレーション、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 66. 西方公郎、橋戸公則、淵上壮太郎、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、Phoborhodopsin/Transducer 複合体の分子動力学シミュレーション、日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター、Nov, 2005
 67. 古賀信康(神戸大)、AAA+モーターによる基質蛋白質のアンフォールディング・トランスロケーション機構:構造ベース分子シミュレーション、日本蛋白質科学会年会、国立京都国際会館、Apr 24-26, 2006

68. 巽理恵(神戸大)、ミオシン V の運動機構に及ぼすカルモジュリンの影響-粗視化モデルによる分子シミュレーション-、日本蛋白質科学会年会、国立京都国際会館、Apr 24-26, 2006
69. K. Okazaki (Kobe U.), S. Takada, Multiple-basin energy landscape of large amplitude conformational motions of proteins: Structure-based molecular dynamics simulation 20th Annual Symposium of The Protein Society & 20th Anniversary Celebration, San Diego, USA , Aug 5-9 2006,
70. K. Okazaki(Kobe U.), S. Takada, Coupling between protein conformational change and ligand binding reaction studied by multiple-basin energy landscape model, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Dec, 2006
71. N. Hori(Kobe U.), S. Takada, Energy landscape of folding proteins revealed by large-scale multicanonical fragment assembly simulations, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Dec, 2006
72. K. Okazaki(Kobe U.), S. Takad, Coupling between protein conformational change and ligand binding reaction studied by multiple-basin energy landscape model Discussions on Theory and simulation of biomolecular systems, Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16 2006
73. N. Hori(Kobe U.), S. Takada, Energy Landscape and Network of Protein Folding Revealed by Large-Scale Multicanonical Fragment Assembly Simulations, Discussions on Theory and simulation of biomolecular systems, Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16 2006
74. T.N. Sasaki(Nagoya U.), M. Sasai, Development of technique to dynamically predict protein structure for the reproduction of protein folding process, The 3rd Open Workshop for “Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules”, Okazaki Conference Center, Okazaki, Jan 6-7, 2006
75. T. Hotta(Nagoya U.), M. Sasai, Hydrophobic hydration in nanometer scale, The 3rd Open Workshop for “Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules” Okazaki Conference Center, Okazaki, Jan 6-7, 2006
76. H. Cetin (Nagoya U.), T. N.Sasaki, M. Sasai, Search for protein structures: Combined use of the Langevin dynamics and the class-sequence assessment, The 3rd Open Workshop for “Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules” Okazaki Conference Center, Okazaki, Jan 6-7, 2006
77. T. Hotta(Nagoya U.), M. Sasai, Topological Effect on the Hydrophobic Hydration, Gohdon Research Conference, Water & Aqueous Solutions, Holderness School, Plymouth, NH, USA, July 31, 2006
78. Y. Okabe(Nagoya U.), Y. Yagi, M. Sasai, Correlation and Response of a Stochastic Gene Switch, The Seventh International Conference on Systems Biology, Yokohama, Oct 8-13, 2006
79. S.I. Nishimur(Nagoya U.), M. Sasai, Studying a theoretical model explaining diverse morphologies of amoebae, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
80. H. Cetin (Nagoya U.), T. N.Sasaki, M. Sasai, Search for protein structures: Combined use of the Langevin dynamics and the class-sequence assessment, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
81. K. Itoh (Nagoya U.), M. Sasai, Free energy landscape picture and correlation of multiple time scale conformational fluctuations in protein allostery, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
82. Y. Okabe(Nagoya U.), Y. Yagi, M. Sasai, Correlation, response, and violation of the

- fluctuation-dissipation relation, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
83. H. Kenzaki(Nagoya U.), M. Sasai, Conformational change of proteins described by extended Go-like models, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
 84. T.N. Sasaki(Nagoya U.), M. Sasai, Development of a Technique to Dynamically Predict Protein Structures for the Reproduction of Protein Folding Process, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
 85. G. Chikenji(Nagoya U.), All atom molecular dynamics simulations of short peptides for De Novo protein structure prediction, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
 86. M. Yoda(Nagoya U.), K. Eguchi, T. P. Terada, M. Sasai, Modeling of the cyanobacterial KaiC phosphorylation cycle in vitro, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
 87. T. P. Terada(Nagoya U.), M. Sasai, Molecular dynamics simulation of biased motion of myosin head along actin filament, Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12-16, 2006
 88. H. Kenzaki(Nagoya U.), M. Sasai, Conformational change of proteins described by extended Go-like models, Discussion on“Theory and simulation of biomolecular nano-machines” Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16, 2006
 89. T. P. Terada(Nagoya U.), M. Sasai, Molecular dynamics simulation of biased motion of myosin head along actin filament, Discussion on“Theory and simulation of biomolecular nano-machines” Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12-16, 2006
 90. T. Hotta(Nagoya U.), M. Sasai, Fluctuating Hydrophobic Hydration around Carbon NanotubesThe 4th Open Workshop for “Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules” TERSA Hall, Kyoto, Dec 18-19, 2006
 91. T. Ushikubo(Nagoya U.), M. Sasai, Consistency of the transition theory in computer simulation of a genetic toggle switch, The 17th International Conference on Genome Informatics, Yokohama, Dec 18-20, 2006
 92. 佐々木尚(名古屋大), 笹井理生, タンパク質折り畳み過程の再現に向けた動力学的構造予測法の開発, 第6回日本蛋白質科学会年会, 国立京都国際会館, Apr 24-26, 2006
 93. H. Cetin(名古屋大), 笹井理生, 佐々木尚, ランジューバン動力学と構造-配列評価法の併用によるタンパク質構造予測の試み, 第6回日本蛋白質科学会年会, 国立京都国際会館, Apr 24-26, 2006
 94. 依田充正(名古屋大), 江口浩平, 寺田智樹, 笹井理生, KaiC リン酸化サイクルにおける KaiC 六量体構造転移とシャッフリング, 第 13 回日本時間生物学会学術大会、東京国際フォーラム, Nov 30-Dec 2, 2006
 95. A. Kitao(U. Tokyo), S. Hayward, Hydration structure changes of protein upon ligand induced domain closure, Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, 分子研, Jan 5, 2006
 96. Y. Joti(U. Tokyo), A. Kitao, Protein conformational dynamics derived from simulated inelastic coherent neutron scattering spectra, Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, 分子研, Jan 5, 2006
 97. H. H. Loeffler(U. Tokyo), A. Kitao, Domain motion and dynamics of glutamine binding protein, Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecule, 分子研, Jan 5, 2006
 98. 城地保昌(東京大), 北尾彰朗, 分子シミュレーションで探る中性子干渉性散乱による蛋白質

- のドメイン運動観測の可能性、日本物理学会、愛媛大学・松山大学、Mar 27, 2006
99. 樋口真理子(東京大)、石田恒、北尾彰朗、山縣ゆり子、郷信広、MutT の構造変化と基質認識、第5回日本蛋白質科学会、福岡国際会議場、Jun 30, 2006
 100. 北尾彰朗(東京大)、日本蛋白質科学会、細菌べん毛繊維多型とフラストレーション、国立京都国際会館、Apr 24, 2006
 101. チエンチウンペエン(東京大)、北尾彰朗、Can bacterial flagellin be transported in a partially folded state?、日本蛋白質科学会、国立京都国際会館、Apr 24, 2006
 102. 城地保昌(東京大)、北尾彰朗、分子シミュレーションと中性子干渉性散乱による蛋白質ドメイン運動の観測、日本蛋白質科学会、国立京都国際会館、Apr.24, 2006
 103. H. Nakagawa(Tokyo U.), Y. Joti, A. Kitao, K. Shibata, N. Go, M. Kataoka, Hydration related protein dynamics studied by incoherent neutron inelastic scattering, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 104. A. Tokuhisa(Nara Institute of Science and Technology), Y. Joti, H. Nakagawa, A. Kitao, M. Kataoka, Molecular simulation study of the origin of non-Gaussian behavior on the elastic incoherent neutron scattering from protein dynamics, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 105. T. Furuta(U. Tokyo), F. A. Samatey, H. Matsunami, K. Imada, K. Namba, A. Kitao, Gap compression/extension mechanism of bacterial flagellar hook as the molecular universal joint, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 106. Y. Joti(U. Tokyo), A. Kitao, Protein conformational change derived from simulated coherent neutron scattering data, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 107. H. H. Loehhler(U. Tokyo), A. Kitao, The Ligand-Binding Mechanism of the Glutamine Binding Protein, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 108. A. Kitao(U. Tokyo), S. Hayward, Hydration structure changes of protein upon ligand induced domain closure, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 109. Y. Saijo-Hamano(Osaka U.), K. Imada, T. Minamino, M. Kihara, A. Kitao, K. Namba, Molecular structure and Dynamics of cytoplasmic domain of FlhA, a subunit of the flagellar type III protein export apparatus, Fifth East Asian Symposium on Biophysics & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov 12, 2006
 110. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、クテリオファーゼT4の膜貫通機構、特定領域研究「生体超分子構造」、第3回公開シンポジウム、つくば国際会議場、Dec 11, 2006
 111. 古田忠臣(東京大)、F. A. Samatey、松浪秀行、難波啓一、北尾彰朗、Gap compression/extension mechanism of bacterial flagellar hook as the molecular universal joint、特定領域研究「生体超分子構造」第3回公開シンポジウム、つくば国際会議場、Dec 11, 2006
 112. 竹村和浩(東京大)、北尾彰朗、機能制御修飾タンパク質の緩和ダイナミクス、特定領域研究「生体超分子構造」、第3回公開シンポジウム、つくば国際会議場、Dec 11, 2006
 113. C.P. Chng(U. Tokyo), A. Kitao, Multi-domain bacterial Flagellin(un)folding probed by high-temperature, 生体分子ナノマシンの理論とシミュレーション討論会、Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12, 2006
 114. 古田忠臣(東京大)、F.A. Samatey、松浪秀行、難波啓一、北尾彰朗、生体分子ナノマシンの理論とシミュレーション討論会、Gap compression/extension mechanism of bacterial flagellar hook as the molecular universal joint, Hotel Maiko Villa, Kobe, Dec 12, 2006

115. Y. Joti(U. Tokyo), H. Nagasawa, M. Kataoka, A. Kitao, Effect of Solvent on protein dynamics studied by molecular dynamics simulation of crystalline Staphylococcal nuclease, 「水と生体分子」公開ワークショップ, 京都テルサ, Dec 18, 2006
116. S. Hayward(U. Tokyo), A. Kitao, NAD binding releases blocking loop for cooperative domain closing in liver alcohol dehydrogenase, 「水と生体分子」公開ワークショップ, 京都テルサ, Dec 18, 2006
117. 城地保昌(大分生研)、中川洋、片岡幹雄、北尾彰朗、分子シミュレーションと中性子性散乱で探る蛋白質ダイナミクスに対する水和の影響、第一回公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター大会議室、Mar 6, 2007
118. M. Ikeguchi(Yokohama City U.), Molecular Dynamics Simulations of Protein Folding/Unfolding, The 3rd Open Workshop “Chemistry of Biological Process Created by Water and Biomolecules”, National Institutes of Natural Sciences, Okazaki, 2006
119. M. Hashido, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), A. Kidera, Comparative Molecular Dynamics Simulation of Aquaporin Family: AQP1, AQPZ, AQP0 and GlpF, Annual Meeting of Biophysical Society, Salt Lake City, 2006
120. H. Araki, S. Fuchigami, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), J. G. Heddle, J. R. H. Tame and A. Kidera, Ligand-dissociation increases protein flexibility in *trp* RNA-binding attenuation protein (TRAP): Molecular dynamics simulation study, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
121. M. Ota, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), and A. Kidera, Folding simulation of a designed zinc-finger like protein, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
122. M. Harano, R. Roth, Y. Sugita, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), M. Kinoshita, A novel method for predicting the native structure of a protein, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
123. S. Fuchigami, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), A. Kidera, All-atom molecular dynamics simulation of conformational changes in Adenylate Kinase, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
124. T. Yamane, H. Okamura, M. Ikeguchi, (Yokohama City U.) A. Kidera, . Nishimura, Differences between solution and crystal structures of a DNA binding protein, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
125. S. Omori, S. Fuchigami, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), and A. Kidera, Structural change of protein described by linear response theory : internal coordinates, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
126. K. Nakajima, S. Fuchigami, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), A. Kidera, Molecular dynamics simulation of c-ring of F-type ATP synthase in explicit membrane, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
127. K. Nishikata, M. Hashido, S. Fuchigami, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), A. Kidera, Molecular dynamics study of sensory rhodopsin II complex with cognate transducer, Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
128. T. Amemiya, R. Koike, Y. Imamura, S. Fuchigami, M. Ikeguchi(Yokohama City U.), A. Kidera, Database analyses of protein structural changes induced by ligand binding, Fifth East Asian

- Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Okinawa Convention Center, Nov, 2006
129. 池口満徳(横浜市立大学)、橋戸公則、木寺詔紀、水チャネルアクアポリンの水透過分子シミュレーション、日本蛋白質科学会年会、国立京都国際会館、Apr, 2006
 130. 橋戸公則、池口満徳(横浜市立大学)、木寺詔紀、分子動力学シミュレーションによる Aquaporin の水透過機構の解析、日本蛋白質科学会年会、京都、Apr, 2006.
 131. 山根努、池口満徳(横浜市立大学)、木寺詔紀、岡村英保、西村善文、PhoB DNA バインディングプロテインの溶液構造解析、日本蛋白質科学会年会、国立京都国際会館、Apr, 2006.
 132. 瀧上荘太郎(横浜市立大)、池口満徳、木寺詔紀、アデニル酸キナーゼの立体構造変化における局所ダイナミクス、日本蛋白質科学会年会、国立京都国際会館、Apr, 2006.
 133. 大森聡、瀧上荘太郎、池口満徳(横浜市立大学)、木寺詔紀、タンパク質の一部分の外部自由度を固定した基準振動解析、日本蛋白質科学会年会、国立京都国際会館、Apr, 2006.
 134. 古賀信康(京都大)、岡崎圭一、高田彰二、AAA+モーターによる基質蛋白質のトランスロケーション機構: 構造ベース分子シミュレーション、第7回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May 24-26, 2007
 135. 金文珍(京都大)、高田彰二、膜蛋白質のアミノ酸分布の非対称性について、第7回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May 24-26, 2007
 136. 古賀理恵(京都大)、古賀信康、高田彰二、ミオシンVの運動機構の解明に向けて-粗視化モデルによる分子シミュレーション-、第7回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May 24-26, 2007
 137. 岡崎圭一(神戸大)、高田彰二、タンパク質の構造変化と ligand 結合との共役の仕方: ligand 結合の効果を取り入れた Multiple-basin energy landscape model によるシミュレーション、第7回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May 24-26, 2007
 138. S. I. Nishimura(Nagoya U.), M. Sasai, A unified mechanism of amoeboid cell locomotion and cell fission, The Joint Annual Meetings of the Society for Mathematical Biology and the Japanese Society for Mathematical Biology, Fairmont Hotel, San Jose, California, Jul 31- Aug 3, 2007
 139. 竹村和浩(東京大)、北尾彰朗、分子シミュレーションによるタンパク質分子間ドッキング計算手法の開発、第7回日本蛋白質科学会、仙台国際センター、May 24, 2007
 140. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、バクテリオファージT4 尾部の膜貫通機構、第7回日本蛋白質科学会、仙台国際センター、May 24, 2007
 141. L. Yang(U. Tokyo), A. Kitao, I. Bahar, The dynamic predisposition of (the location of) enzyme active sites, ISMB/ECCB2007, Austria Center Vienna, Jul 19, 2007
 142. M. Ikeguchi(Yokohama City U.), S. Fuchigami, A. Kidera, Detecting domain motions of proteins in molecular dynamics simulations and normal mode analyses, 50th Annual Meeting of Biophysical Society, Baltimore, Maryland, Mar 3-7, 2007
 143. 戸所泰人、宮坂美行、八木宏昌、山根努、池口満徳(横浜市立大)、甲斐荘正恒、藤原敏行、阿久津秀雄、固体NMRを用いたH⁺-ATP合成酵素βサブユニットに結合したATPの構造解析、日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May, 2007
 144. 西方公郎、瀧上荘太郎、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、センサーロドプシンIIトランスデューサーHAMPドメインの分子動力学研究、日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May, 2007.
 145. 瀧上荘太郎(横浜市立大)、池口満徳、木寺詔紀、タンパク質立体構造変化における経路の多様性とメカニズム: アデニル酸キナーゼの場合、日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May, 2007
 146. 山根努、岡村英保、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、西村善文、PhoBのDNA結合ドメインのダイナミクスの解析、日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May, 2007
 147. 雨宮崇之、小池亮太郎、瀧上荘太郎、池口満徳、木寺詔紀、低分子リガンド結合に伴う構造変化のデータベース解析、日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May, 2007

148. 太田元規、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、タンパク質の真のフォールディングファネルは初期トポロジーによって分断されている、日本蛋白質科学会年会、仙台、2007.
149. 大森聡、瀧上壮太郎、池口満徳(横浜市立大)、木寺詔紀、線形応答理論による蛋白質構造変化の記述:内部座標系、日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、May, 2007
150. S. Fadel (ICORP)、松浪秀行、今田勝巳、長島重広、北尾彰朗、難波啓一、Dynamic residue pairing for the universal joint mechanism of the flagellar hook、第43回日本生物物理学会、札幌コンベンションセンター、Nov 25, 2005
151. H. Nakagawa (JAEA), Y. Joti, A. Kitao, K. Shibata, A. Tokuhisa, N. Go, M. Kataoke, Hydration dependent protein dynamics by incoherent neutron scattering, Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecule, 分子研, Jan 6, 2006
152. A. Tokuhisa (JAEA), Y. Joti, H. Kamikubo, H. Nakagawa, A. Kitao, M. Kataoka, A computational analysis of non-gaussian behavior on neutron scattering profile : Aim for understanding protein dynamics, Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecule, 分子研, Jan 6, 2006
153. 岡田悟(東京大)、太田一寿、城地保昌、北尾彰朗、伊藤隆司、栄養ストレス応答パスウェイの動態解析:FRETを利用したヒスチジンセンサーの開発、日本分子生物学会、名古屋国際会議場、Dec.7, 2006
154. H. Nakagawa (JAEA), Y. Joti, A. Kitao, K. Shibata, A. Tokuhisa, N. Go, M. Kataoka, Dynamics of protein and its hydration water studied by incoherent neutron scattering, 「水と生体分子」公開ワークショップ、京都テルサ, Dec 18, 2006
155. L. Hannes (U. Tokyo), A. Kitao, Hydration and collective motions in glutamine binding protein, 「水と生体分子」公開ワークショップ、京都テルサ, Dec 18, 2006
156. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、バクテリオファージT4の膜貫通機能、第1回公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター大会議室、Mar 6, 2007
157. 城地保昌(東京大)、北尾彰朗、分子シミュレーションで探る中性子干渉性散乱による蛋白質のドメイン運動観測の可能性、第5回日本蛋白質科学会、福岡国際会議場、Jun 30, 2006
158. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、バクテリオファージT4の感染機能、第3回生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構、熱海市、July 11, 2007
159. 櫻庭俊(東京大)、北尾彰朗、生体分子の自由エネルギー地形の解析、第3回生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構、熱海市、July 11, 2007
160. L-W. Yang (U.Tokyo), A.J. Rader, E. Eyal, S. Liu, C.J. Jursa, C. Chennubhotla, M. Holliman, S.C. Chen, J.G. Jee, A. Kitao, H. Karimi, A. Gronenborn, L. Bahar, Dynamics era : Efforts in constructing a PDB-commensurate dynamics database and web servers -How dynamics data can be of use to gain insights into biomolecular function?, Vienna(Austria), July 22, 2007
161. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、バクテリオファージT4の感染初期過程シミュレーション、第4回特定領域研究「生体超分子構造」公開シンポジウム、豊中市 Dec. 18, 2007
162. C-P. Chng(東京大)、北尾彰朗、細菌べん毛蛋白質 flagellin のアンフォールディングシミュレーション:繊維形成過程の理解を目指して、第4回特定領域研究「生体超分子構造」公開シンポジウム、豊中市 Dec. 18, 2007
163. 原田隆平(東京大)、北尾彰朗、粗視化シミュレーションと並列全原子シミュレーションを組み合わせた生体高分子系の効率的構造空間探索、第4回特定領域研究「生体超分子構造」公開シンポジウム、豊中市 Dec. 18, 2007
164. L-W. Yang (U.Tokyo), E. Eyal, L. Bahar, A. Kitao, aPCA analysis of NMR on ubiquitin proteins and the webserver tool, 第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜, Dec. 21, 2007
165. 城地保昌(東京大)、北尾彰朗、分子シミュレーションと中性子干渉性散乱で探る蛋白質の協奏的運動、第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜, Dec. 21, 2007
166. H.H.Loeffler (U.Tokyo), A. Kitao, Molecular Dynamics Simulations of the Periplasmic

- Glutamine Binding Protein, 2nd Biomolecular Simulation 2008 : frontiers of biomolecular, Bristol Zoo(UK), Jan. 7, 2008
167. 城地保昌(東京大)、中川洋、片岡幹雄、北尾彰朗、Hydration effects on protein dynamics studied by molecular dynamics simulation for a crystalline、第5回「水と生体分子」公開ワークショップ、Jan. 24, 2008
 168. 竹村和浩(東京大)、北尾彰朗、Effects of water model and simulation box size on protein diffusional motions、第5回「水と生体分子」公開ワークショップ、Jan. 24, 2008
 169. 竹村和浩(東京大)、北尾彰朗、タンパク質拡散における水モデルとシミュレーションボックス、スーパーコンピューターワークショップ 2008「大規模計算と分子のダイナミクス」、岡崎コンファレンスセンター、Mar. 4, 2008
 170. 竹村和浩(東京大)、北尾彰朗、タンパク質拡散運動における水モデルとシミュレーションボックスサイズの影響、第2回文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター、Mar. 5, 2008
 171. 城地保昌(東京大)、北尾彰朗、分子シミュレーションと溶液散乱で探る蛋白質の立体構造変化、第2回文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター、Mar. 5, 2008
 172. 原田隆平(東京大)、北尾彰朗、全原子モデルと粗視化モデルを組み合わせた生体高分子系のマルチスケールシミュレーション、第2回文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター、Mar. 5, 2008
 173. 二島渉(東京大)、金丸周司、有坂文雄、北尾彰朗、バクテリオファージT4の感染初期過程、第2回文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター、Mar. 5, 2008
 174. 櫻庭俊(東京大)、北尾彰朗、マルコフ遷移行列から決定する生体分子の自由エネルギー面、第2回文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト公開シンポジウム、岡崎コンファレンスセンター、Mar. 5, 2008
 175. Yurie Okabe, Yuu Yagi, and Masaki Sasai Effects of the DNA state fluctuation on single-cell dynamics of self-regulating gene The 8th International Conference on Systems Biology, Long Beach, California, Oct.1-6, 2007
 176. 岡部ゆりえ、村上博紀、笹井理生、ショウジョウバエ胚において Bicoid の確率的拡散と協同的結合が hunchback の発現に及ぼす影響、第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日
 177. 村上 博紀、岡部ゆりえ、笹井理生 ショウジョウバエ初期胚において Bicoid の確率的拡散と協同的結合が hunchback の発現に及ぼす影響、第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日
 178. 山下 貴弘、笹井 理生、寺田 智樹 A chameleon Go model study of the allosteric communication in adenylate kinase 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日
 179. 山浦 雅弘、千見寺 浄慈 Non-empirical fragment prediction for free modeling Toward
 180. understanding physico-chemical property of fragments of native structures -第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日
 181. 依田 充正、江口 浩平、寺田 智樹、笹井 理生 シャッフリングとアロステリック転移を用いた KaiC 概日リズムのモデル化 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日
 182. Cetin Hikmet, 佐々木 尚、笹井 理生 ランジュバン動力学と構造-配列評価の併用によるタンパク質立体構造予測 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日
 183. 検崎博生、笹井理生、拡張された郷-like モデルによるモータータンパク質の構造変化 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 21-23 日

184. 佐々木 尚、笹井 理生 デノボ構造予測に向けた粗視化ランジュバン動力学法 第45回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜、2007年12月21-23日
185. 伊藤一仁、笹井理生、蛋白質の構造変化ダイナミクス --- 1分子統計力学の視点からの考察、第45回生物物理学会年会、パシフィコ横浜(横浜市)、2007年12月21-23日
186. 寺田 智樹、笹井 理生 アクチンフィラメント上のミオシン頭部のバイアス運動への疎水および静電相互作用の寄与 第45回生物物理学会年会、パシフィコ横浜(横浜市)、2007年12月21-23日
187. 西村信一郎、笹井理生 細胞運動及び細胞分裂の統一モデル 細胞性粘菌研究会、2007年11月3-4日、弘前大学
188. Takeshi N. Sasaki and Masaki Sasai Coarse-Grained Langevin Molecular Dynamics Approach to De Novo Protein Structure Prediction, The 18th International Conference on Genome Informatics, Biopolis, Singapore, December 3-5, 2007
189. K. Itoh and M. Sasai, Cooperativity, connectivity, and folding pathways of multidomain proteins, Gordon Research Conference on Protein Folding Dynamics, Ventura, California, January 6-11, 2008

(4)特許出願

該当なし

(5)受賞等

該当なし

7 研究期間中の主な活動(ワークショップ・シンポジウム等)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成16年10月27日~28日	チームミーティング	神戸大学自然科学研究棟	20人	プロジェクト参加者それぞれが取扱うバイオナノマシンのレビューと、計算手法の詳細な解説を行った。
平成17年11月1日~2日	チームミーティング	東京大学山上会館	20人	プロジェクト参加者それぞれが取扱うバイオナノマシンのレビューと、計算手法の詳細な解説を行った。
平成18年12月12日~16日	Discussions on Theory and simulation of biomolecular systems	シーサイドホテル舞子ビラ神戸	60人	生体分子ナノマシンの多様な構造・機能について、理論、シミュレーション研究を中心に、関連する実験を含めて、国内外の最先端で研究する研究者を集めて、研究の現状、将来像に関して議論する

8 研究成果の展開

(1)他の研究事業への展開

バイオナノマシンのシミュレーション研究の見通しが立ったことで、理研を中心とした次世代スーパーコンピュータに係るソフトウェア開発プロジェクトに、高田と池口がライフ分野で、北尾がナノの分野で、それぞれ参加している。数年後に、より強力な計算機が利用できるようになると、本研究で得られたバイオナノマシンのシミュレーション研究法がより長時間、より高精度で実現できるようになると期待している。

本研究最終年である平成 20 年度開始のJST、CRESTプロジェクトに、北尾を代表とする研究課題「バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング」が採択された。これは、生体分子間の相互作用を、階層的シミュレーションによる計算評価し、複合体モデリング、ターゲットタンパク質に結合する低分子化合物の同定を行う、創薬基盤技術研究を目指す。本研究における複合体モデリングなどの技術の発展を含む開発課題である。

北尾が FlhA₆ で見出した蛋白質の長時間ダイナミクスはこれまで知られている拡散的な長時間運動と異なる性質を持つものである。これまでシミュレーションでは追うことが難しかったサブミリ秒のダイナミクスを解明するという着想から、平成 19 年度より、科学研究費補助金基盤研究 (B)「サブミリ秒領域で探る超異方的ダイナミクスとフラストレーションの蛋白質機能への役割」という新しい研究を展開し始めた。

(2)実用化に向けた展開

該当なし

9 他チーム、他領域との活動とその効果

(1)領域内の活動とその効果

ソフトナノマシン領域会議等で、領域の実験グループの研究成果に触れ、また議論する中で、多くの有益な示唆を得た。本研究でターゲットとしたバイオナノマシンは、領域内の他チームが研究しているものが多い。F₁-ATPase、アクトミオシン、べん毛、トランスドクターなど。具体的に、伊藤チームの成果は高田の F₁-ATPase の研究に、柳田チームの成果は笹井のアクトミオシンの研究に、遠藤チームのトランスドクターの成果は高田の AAA+およびトランスロコンの研究に、直接的に影響を与えた。

(2)領域横断的活動とその効果

該当なし

10 研究成果の今後の貢献について

(1)科学技術の進歩が期待される成果

バイオナノマシンなど生体分子システムについて、これまで多数の実験的研究がなされる反面、理論研究はごくわずかであったが、本研究によって構造レベルでシミュレーション研究する道が拓かれてきた。今後、一つには、数桁の計算機パワーの向上によって、本研究で開発された原子レベルの手法が、より長時間、より広範囲に適用できるようになり、高い予測能力をもった、実験と相補的な研究手段になっていくであろう。もう一つには、構造生物などの実験からの知見を効果的に取り込んで、経験的シミュレーションを行う可能性が、本研究によって見出された。このようなアプローチは新しく、またわが国独自色が強い。もう少しの成熟を経て、より一般性があり、高精度、より広範囲に適用できる研究手法にしていきたい。

(2)社会・経済の発展が期待される成果

本研究は、生体分子の構造ゆらぎというバイオナノマシンの機能との関連を、分子シミュレーションの見方から探求した。バイオナノマシンと人工マシンとの差異の根源は、バイオナノマシンが小さく、そのために構造ゆらぎが重要な寄与をしているということである。人類が、より小型、より高効率のマシンを今後開発していくためには、ゆらぎを理解し利用することが不可欠であろう。本研究は、その理論基盤に貢献した。

11 結び

生体分子、とくにタンパク質、のシミュレーション研究は既に 30 年近い歴史を持つが、20 世紀中は主に生体分子の一分子の物性を議論することに終始していた。21 世紀に入った頃から計算機能力の向上などのお陰で、徐々に、バイオナノマシンと言える生体分子の“システム”を扱う研究が可能になってきた。それでもなお、原子レベルのシミュレーションはマイクロ秒以下に限定されており、その適用範囲はかなり限定的である。

そのような時代背景にあって、本研究は、一つには、独創的な粗視化モデルを用いた経験的シミュレーションによって、幾つかのバイオナノマシンの機能を実験の具体的データと直接比較し、また検証可能な予測をできるレベルにまでもってくることに成功した。もう一つには、短時間に限定される原子レベルのシミュレーションによって、長時間かかるバイオナノマシンの作動原理について原子レベルの詳細な情報を与える方法論を提案し、成功例を提示することができた。積み残した課題も多いが、3 年と言う期間を考慮して、本研究は、バイオナノマシンの作動原理を分子シミュレーション研究によって行う道を拓いたと考えている

生体分子システムのシミュレーション研究は、今後、より高性能の計算機の実現や、方法論の成熟によって、より一般的、より高精度、より広範囲に適用できるものに発展し、実験と相補的な研究手段になっていくと考えている。

宝谷領域代表を始め、領域アドバイザー、領域内の他チームの方々には、領域会議等を通じて、貴重な意見や激励を頂き感謝しています。また、ソフトナノマシン領域事務所の方々には、3 年間いろいろと多方面にわたりご協力いただき、大変感謝しております。