

ピコバイオロジー研究所

Picobiology Institute

I ミトコンドリア呼吸鎖複合体IV（チトクロム酸化酵素）の 高分解能構造解析

High resolution X-ray structural analysis of mitochondrial complex IV
(cytochrome *c* oxidase)

伊藤(新澤)恭子・吉川信也・月原富武

Shinzawa-Itoh, K., Yoshikawa, S., Tsukihara, T.

チトクロム酸化酵素は1分子の酸素を還元するエネルギーを利用して4等量のプロトンをH-pathwayと呼ばれる経路を介してプロトンポンプする。本酵素は4つの金属酸化還元中心(Cu_A, Fe_a, Cu_B, Fe_{a3})を持っており、プロトンポンプ機構の解明には、これらの金属酸化還元中心の酸化状態および配位子結合状態の異なる様々な状態の構造を高分解能で解析することが必須である。そのため、配位子や活性中心の酸化還元状態の異なる条件の結晶を作製し、高分解能構造を決定すると共に構造の比較を行った。これまで得られた結晶構造はすべて、pHが6.0以下での構造であったが、フッ素化界面活性剤を用いることにより中性領域での結晶化が可能となり、そのpH領域での構造を酸化型及び還元型について明らかにし報告した。SACLAのフェムト秒X線レーザーを用いた結晶構造解析で放射線損傷のないX線結晶構造解析が可能となったので、フェムト秒パルスX線レーザーを用いたポンプ-プローブ法により、これまで捉えることのできなかつた寿命の短い反応中間体の構造解明を進めた。

II チトクロム *c* と複合体IVの複合体のX線結晶構造解析

X-ray structural analysis of cytochrome *c* and cytochrome *c* oxidase complex

伊藤(新澤)恭子・吉川信也・月原富武

Shinzawa-Itoh, K., Yoshikawa, S., Tsukihara, T.

電子供与体であるチトクロム *c* と複合体IVの共結晶化に成功し2.0Å分解能での構造解明を行った。そのX線結晶構造から電子伝達経路、結合様式を明らかにした。他のタンパク質の複合体の構造と比較すると、チトクロム *c* と複合体IVは、間に水を介した新しい様式で相互作用していることが明らか

となった。また、チトクロム c の電子伝達に関わるサイトだけでなく、活性調節や複合体Ⅲとの間で効率よい電子伝達が可能とするための第二の結合サイトが存在することを明らかにした。

Ⅲ ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の構造と機能

Structural and Functional Studies on Respiratory Supercomplex

月原富武・伊藤(新澤)恭子

Tsukihara, T., Shinzawa-Itoh, K.

ミトコンドリア内膜に於いて呼吸鎖の複合体 I, III, IV は超複合体を形成している。各複合体がどのように相互作用し機能しているのかを解明するために、超複合体を安定に単離・精製する方法を確立し、その組成を明らかにした。得られた標品は KCN 感受性の NADH 酸化活性を示した。精製された超複合体のラマン分光法による解析外可能となり、複合体形成に伴う複合体 IV の構造に対する影響の検討をした。また、超複合体を形成する個々の複合体を精製し会合させ、結晶化を行う試みを開始した。一方で、超複合体をほとんど形成することなく効率の良い呼吸を可能としているショウジョウバエのミトコンドリアにおける適応を発見し論文としてまとめた。

Ⅳ 複合体 V (F₀F₁-ATP 合成酵素) 複合体 I (NADH 還元酵素) の構造研究

Structural Studies on complex V (F₀F₁-ATP synthase) and complex I (NADH reductase)

伊藤(新澤)恭子

Shinzawa-Itoh, K

ウシ心筋ミトコンドリア膜から複合体 I と複合体 V を選択的に可溶化し、精製する方法を確立し、論文としてまとめて報告した。両者ともに 45 種類、17 種類の全てのサブユニットを持ち、特異的阻害剤であるピエリシジン A とオリゴマイシンによる阻害を受ける構造の損傷を受けていない。両者からは二次元結晶を得ることができた。これまでにまだ全体構造と膜中構造の詳細な報告がない、複合体 V については、凍結保存している標品から Fo 部分の単離精製、そして 3 次元結晶化の試みを開始した。

発表論文 List of Publications

1. Li C, Nishiguchi T, Shinzawa-Itoh K, Yoshikawa S, Ogura T, Nakashima S. Performance of a time-resolved IR facility for assessment of protonation states and polarity changes in carboxyl groups in a large membrane protein, mammalian cytochrome c oxidase, under turnover conditions in a sub-millisecond time resolution. *Biochim Biophys Acta*. S0005-2728(18), 30131-30132. (2018)
2. Shimada S, Maeda S, Hikita M, Mieda-Higa K, Uene S, Nariai Y, Shinzawa-Itoh K. Solubilization conditions for bovine heart mitochondrial membranes allow selective purification of large quantities of respiratory complexes I, III, and V. *Protein Expr Purif*. 150, 33-43. (2018)
3. Luo F, Shinzawa-Itoh K, Hagimoto K, Shimada A, Shimada S, Yamashita E, Yoshikawa S, Tsukihara T. Structure of bovine cytochrome c oxidase in the ligand-free reduced state at neutral pH. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*. 74(Pt 2), 92-98. (2018)
4. Shimada S, Oosaki M, Takahashi R, Uene S, Yanagisawa S, Tsukihara T, Shinzawa-Itoh K. A unique respiratory adaptation in *Drosophila* independent of supercomplex formation. *Biochim Biophys Acta*. 1859(2), 154-163. (2017)
5. Shimada A, Kubo M, Baba S, Yamashita K, Hirata K, Ueno G, Nomura T, Kimura T, Shinzawa-Itoh K, Baba J, Hatano K, Eto Y, Miyamoto A, Murakami H, Kumasaka T, Owada S, Tono K, Yabashi M, Yamaguchi Y, Yanagisawa S, Sakaguchi M, Ogura T, Komiya R, Yan J, Yamashita E, Yamamoto M, Ago H, Yoshikawa S, Tsukihara T. A nanosecond time-resolved XFEL analysis of structural changes associated with CO release from cytochrome c oxidase. *Sci Adv*. **3(7)**, e1603042 (2017)
6. Luo F, Shinzawa-Itoh K, Hagimoto K, Shimada A, Shimada S, Yamashita E, Yoshikawa S, Tsukihara T. Structure of bovine cytochrome c oxidase crystallized at a neutral pH using a fluorinated detergent. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*. **73(Pt 7)**, 416-422. (2017)
7. Shimada, S., Shinzawa-Itoh, K., Baba, J., Aoe, S., Shimada, A., Yamashita, E., Kang, J., Tateno, M., Yoshikawa, S., Tsukihara, T. Complex structure of cytochrome c-cytochrome c oxidase reveals a novel protein-protein interaction mode. *EMBO J*. **36(3)**, 291-300. (2017)

国際会議

1. 伊藤-新澤恭子 : Complex structure of cytochrome c-cytochrome c oxidase reveals a novel interprotein interaction mode, 第 19 回国際生物物理学 (IUPAB) 大会, エジンバラ, ポスター, (2017)
2. 伊藤-新澤恭子 : Complex structure of mammalian cytochrome c-cytochrome c oxidase reveals a novel protein-protein interaction mode, 第 9 回国際構造生物学会 (9th International Conference on Structural Biology) , チューリッヒ, 口頭, (2017)

国内会議

3. 月原富武・吉川信也：X線自由電子レーザーを用いたチトクロム酸化酵素の時分割構造解析によって明らかとなった、リガンド結合に伴うプロトンポンプ経路の閉鎖機構、第17回日本蛋白質科学会年会（仙台市）、ポスター、2017
4. 月原富武・吉川信也：X線レーザーを用いた、チトクロム酸化酵素からの一酸化炭素解離に伴う構造変化の時分割結晶構造解析、第55回生物物理学会年会（熊本市）、ポスター、2017
5. 伊藤(新澤)恭子：ショウジョウバエのミトコンドリアにおける超複合体形成によらない独特の呼吸適応、第90回日本生化学会大会（神戸市）、口頭、ポスター、2017
6. 宮本朱梨：ウシ心筋チトクロム酸化酵素の常温還元型構造解析、第90回日本生化学会大会（神戸市）、ポスター、2017

大学院生命理学研究科

博士前期課程

宮本 朱梨：チトクロム酸化酵素酸化型の構造精密化

博士課程（5年一貫）

Luo Fang Jia：高分解能構造解析のためのデータ処理プログラム作製

科学研究費補助金等

- 1 戦略的創造研究推進事業（CREST）（平成24～29年度）
研究課題 ミトコンドリア呼吸鎖の構造生命科学—構造がもたらす正確さ
研究代表者 月原富武
- 2 光・量子融合連携研究開発プログラム（平成25～29年度）
研究課題 チトクロムc酸化酵素の水素イオン能動輸送機構の解明
研究代表者 月原富武
- 3 科学研究費補助金（平成29～31年度）基盤研究B
研究課題 ATP合成に関わるミトコンドリア呼吸鎖超複合体とATP合成酵素の高分解能構造解析
研究代表者 伊藤（新澤）恭子

I ユビキチン - プロテアソーム経路 反応機構の解明

X-ray structural analysis of the ubiquitin proteasome pathway

水島恒裕・西尾和也
Mizushima, T., Nishio, K.

ユビキチン - プロテアソーム経路は生体内において特異的にタンパク質をユビキチン化修飾することにより、細胞周期の制御やタンパク質の品質管理といった、多くの生命現象を調節する役割を担っている。本経路において特異的タンパク質分解の役割を担う 26S プロテアソームは分子量 250 万、66 のサブユニットからなる超分子複合体を形成し、機能している。また、不要タンパク質を認識しユビキチンを付加するユビキチンリガーゼの多くが超分子複合体を形成している。複合体を形成することにより高度な機能を獲得した、これらのタンパク質の立体構造を解析することによりその反応機構の解明を目指す。

II 病原菌エフェクタータンパク質の構造解析による 感染機構の解明

Structural analysis of *Shigella* effector proteins to reveal the pathogenic mechanism

水島恒裕・西尾和也
Mizushima, T., Nishio, K.

病原菌は感染に際しエフェクターと呼ばれるタンパク質を宿主細胞に分泌し、宿主の持つ防御機構を妨げることで感染を拡大する。その際、病原菌エフェクターは免疫系や細胞接着に関連する宿主内タンパク質を標的として働いている。病原菌エフェクターと宿主内標的タンパク質の複合体構造を X 線結晶構造解析により決定することで感染機構の理解を目指す。さらに、エフェクターを特異的に阻害する治療薬開発の基盤とすることを目的とする。

発表論文 List of Publications

- I-1 Parkinson's disease-related DJ-1 functions in thiol quality control against aldehyde attack in vitro. Matsuda, N., Kimura, M., Queliconi, B. B., Kojima, W., Mishima, M., Takagi, K., Koyano, F., Yamano, K., Mizushima, T., Ito Y., and *Tanaka, K., *Sci. Rep.*, **7**, Article number: 12816. (2017)
- II-1 *Shigella* hijacks the glomulin-cIAPs-inflammasome axis as a unique mechanism to control inflammasomes. Suzuki, S., Suzuki, T., Mimuro, H., Mizusima, T., Sasakawa, C. *EMBO rep.*, **19**, 89-101. (2018)
- I-2 糖タンパク質の品質管理を担う F-box タンパク質 Fbs1 および相同タンパク質 FBG3 の構造-機能相関研究 水島恒裕・西尾和也・兵庫県立大学低温センター 研究ノート (2017)
- I-3 田本和宏・藤岡美季彦・高木賢治・水島恒裕：プロテアソーム形成シャペロン Nas2 による Rpt5 サブユニットの HbYX モチーフ認識機構、日本結晶学会年会 JMS アステールプラザ(広島市)、2017
- I-4 森山周・西尾和也・水島恒裕：脂肪酸 β -酸化において働く酵母リンゴ酸脱水素酵素 (MDH3) の構造および機能解析、2017 年度生命科学系学会合同年次大会、神戸ポートアイランド(神戸市)、2017
- I-5 西尾和也・水島恒裕：クエン酸合成酵素 Cit2 の基質結合が誘導する構造変化を介した、F-box タンパク質 Ucc1 との相互作用制御機構、2017 年度生命科学系学会合同年次大会、神戸ポートアイランド(神戸市)、2017

大学院生命理学研究科

博士前期課程

田本和宏：プロテアソーム複合体形成における専用シャペロン作用機構の構造学的研究

松田拳：TRIM29 ユビキチンリガーゼによる特異的基質認識機構の研究

森山周：酵母炭素代謝経路を制御する酵素群の構造学的研究

科学研究費補助金等

- 1 科学研究費助成事業（平成 28～30 年度）挑戦的萌芽研究 課題番号：15H04341

研究課題 病原細菌ユビキチンリガーゼの構造的特徴と機能発現機構の解析

研究代表者 水島恒裕

- 2 科学研究費助成事業（平成 27～29 年度）基盤研究 B 課題番号：16K14700

研究課題 赤痢菌エフェクターによる新規標的タンパク質認識、感染機構の構造生物学的解析

研究代表者 水島恒裕

**生物機能メカニズムの理論解析および
新規理論解析技術の開発**

Theoretical studies of functional mechanisms based on
3D molecular and electronic structures of biological macromolecular systems

舘野 賢・姜 志始
Tateno, M. and Kang J.

生命機能を担う実体は、生体高分子と、他の生体分子(リガンドと呼ばれる)との相互作用にある。多様なリガンドが、多様な生体高分子の“扉”を次々と叩いていく(Open the doors!),それが生命のはたらき(生物機能)の源泉である。したがって生命のメカニズムの本質を解明するためには、生体高分子とそれらに結合するリガンド(他の生体高分子や、低分子量・化合物など)が生み出す「立体構造と電子構造のダイナミクス」を、基本原理に基づいて理解することが不可欠である。

そのために本研究室では、生物機能のメカニズムを、DNA, RNA, タンパク質などの生体高分子の分子構造・立体構造, 電子構造などに基づいて、理論的に解明することを目的としている。同時に、こうした研究を推進するための新規理論および解析技術の開発とその実装を行い、スーパーコンピュータなどを駆使した大規模演算(High Performance Computing; HPC)によって、それらの応用の基盤を構築すると共に、実験では解明できない生命の本質的な理解を、これらの新手法によって実現にするための統合的な技術開発を進めている。

これらの研究によって、生体高分子がどのようなアーキテクチャによって形成されているか、またそれがどのような原理に基づいて実現されてきたかなど、分子進化における原理的な変遷を含め、生命科学におけるより根源的な課題を解決することを目的としている。そのためには、生命物理学や生命情報学における理論研究が不可欠であり、それら無しには実験結

果の解析さえも不可能な場合が、先端的研究では普段に見られる。本研究室ではさらに、それらを基盤とした応用も展開している所である。

I. 生体高分子における電子移動経路の形成メカニズムの理論的解明

ヒドロゲナーゼは、水素(H₂)の生成および分解の両反応を触媒し、主に微生物が保持する酵素である。酸素(O₂)の存在下においても活性を維持する酸素耐性ヒドロゲナーゼも存在し、燃料電池の極板など、実用的な用途への応用も期待されている。そのため近年、ヒドロゲナーゼによる触媒反応、特にその酸素耐性発現のメカニズムが、国際的に精力的な研究の対象とされてきた。我々は、膜結合性ヒドロゲナーゼ(Membrane-Bound Hydrogenase; MBH)が有するNi-Fe活性部位最近傍の[4Fe-3S]クラスタ(プロキシマル・クラスタ)の電子構造を理論的に調べて、酸素耐性発現のメカニズムを電子状態に基づいて解明することを目的に、本年度の研究を行った。

最近、膜結合性ヒドロゲナーゼにおいて、プロキシマル・クラスタが超酸化状態に遷移した際に、鉄(Fe)原子に水酸基(OH-)が結合することが同定された。しかし、その機能的な役割はほとんど不明である。そこで我々は、プロキシマル・クラスタの電子状態が、水酸基の結合によってどのような影響を受けるかについて、*ab initio*電子構造計算を駆使して解析した。その結果、プロキシマル・クラスタ(超酸化状態)のフロンティア軌道は、水酸基の結合により大きく変化することが明らかになった。

これまでに、酸素によるNi-Fe活性部位の不活性化、およびその再活性化(酸素耐性)の双方で、プロキシマル・クラスタへの電子移動が重要な役割を果たすことが明らかになっている。こうした電子移動と密接な連関を有すると考えられる分子軌道は、非占有最低軌道(LUMO)等である。そこで我々は、分子軌道とそれらを構成する原子軌道に関する詳細な軌道解析を行い、LUMOなどに対する水酸基の影響を詳細に解析した。その結果、プロキシマル・クラスタに水酸基が結合していない場合には、LUMOはひとつのFe原子(Fe4)に局在化するのに対して、水酸基がFe原子(Fe1)に結合すると、その近傍に存在する2個の硫黄(S)原子および1個のFe原子(Fe4)の最外殻電子軌道と混成を形成することにより、LUMOの非局在化が誘導されることを明らかにした。

他方で我々は、プロキシマル・クラスタへ電子を供給し得る電子移動経路を同定するために、経験的な探索法によって解析し、上述の電子構造解析とは独立に、電子移動経路の候補を見出した。これらの解析結果により、水酸基が結合していないプロキシマル・クラスタのLUMO(局在)は、電子移動経路探索計算によって同定された電子移動経路と空間的にほとんど無関係であるのに対して、水酸基が結合したプロキシマル・クラスタのLUMO(非局在)は、同定された電子移動経路上に存在し、両者が非常によく重なっていることが分かった。これは、

プロキシマル・クラスタへ電子を供給するための電子移動経路が、水酸基の結合によって誘導・形成されることを意味するものである。

このようにして、プロキシマル・クラスタにおける電子移動経路の形成メカニズムが、電子構造レベルで初めて詳細に明らかになった。本研究の解析対象である膜結合性ヒドロゲナーゼは、その酸素耐性発現のメカニズムの研究が国際的にも極めて精力的に推進されており、近年では、機能部位の酸化還元状態、電子・プロトン輸送、およびそれらに伴う酵素の立体構造変化などについて、関連性が明らかになってきた。他方で、酵素の酸化還元状態の遷移に伴うそれらのメカニズムを、電子構造のレベルで解明しようとする研究は、Ni-Fe 活性部位などにいまだ限られている。本研究は、酸素耐性の発現に不可欠なプロキシマル・クラスタの役割と、OH⁻イオン結合の役割、さらにはそのメカニズムの詳細を、電子構造解析に基づいて明らかにした初めての研究であり、先鋭的な成果といえるものである。

したがって本研究の成果は、膜結合性ヒドロゲナーゼの電子およびプロトン輸送メカニズムや他の酸化還元状態への遷移、およびそれらに伴う酵素の立体構造変化など、今後の研究における基盤になり得るものである。さらには、他のヒドロゲナーゼにおける電子構造や酸素耐性メカニズムとの異同を探究し、統合的なメカニズムを電子構造レベルで解明するためにも、将来の研究の基礎となり得るものである。これは、生体高分子における電子移動経路が、微細な分子種(例えば OH⁻)の結合により制御・生成され得ることを意味するものである。

発表論文 List of Publications

原著論文

- 1) Jaehyun Kim, Jiyoung Kang, Hiroshi Nishigami, Hiori Kino, and Masaru Tate no, *Ab Initio* Electronic Structure Calculation of [4Fe-3S] Cluster of Hydrogenase as Dihydrogen Dissociation/Production Catalyst, *J. Phys. Soc. Jpn*, **87** (2018), 034804

国際会議

招待講演

- 2) Kang, J. and Tateno, M., Dynamical mechanisms of biological macromolecular systems investigated by *ab initio* electronic structure calculations coupled to molecular dynamics, EMN Meeting on Quantum 2017, 2017/6/18-2017/6/22, Vienna, Austria.
- 3) Masaru Tateno, Toward understanding what life is, by unification of physical and information sciences, Mini Symposium on Computational Neurobiology, 2017/8/16, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
- 4) Jiyoung Kang, Energy landscape analyses of biological systems: from quantum

molecular dynamics to brain dynamics, Mini Symposium on Computational Neurobiology, 2017/8/16, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

- 5) Jiyoung Kang, Rational Molecular Design of novel compounds to regulate neuronal and cognitive functions in central nervous system, coupled with development of information system for identification of off-targets, University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan

国際会議

ポスタ発表等

- 6) Jaehyun Kim, Theoretical identification of frontier orbitals that are possibly responsible for electron transfer in hydrogenases with oxygen-tolerance, EMN Vienna & CC Beam Physics, 2017/6/22, ARCOTEL Wimberger Vienna Hotel, Vienna, Austria
- 7) Masaru Tateno, Jiyoung Kang, Hiori Kino, and Martin J. Field, Dynamical Electronic Structure Rearrangements in Hybrid Ribozyme/Protein Catalysis by Complex of Leucyl-tRNA synthetase (LeuRS) and Mis-aminoacylated tRNA^{Leu}, University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 8) Jiyoung Kang, Takuya Sumi, Hiroshi Yamaguchi, and Masaru Tateno, Rational Design of Drug for PET Imaging Acting as a Probe Specific to Glutamate Transporter and Development of Information System for Identification of Off-Targets University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 9) Jaehyun Kim, Jiyoung Kang, Hiori Kino, and Masaru Tateno, *Ab Initio* Electronic Structure Calculation of Iron-Sulfur Cluster in Proximity of Active Site of Hydrogenase with Oxygen Tolerant Hydrogen Dissociation/Formation Activity, University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 10) Atsushi Nakamura, Jiyoung Kang, Hiori Kino, Yasufumi Umena, Keisuke Kawakami, Shen Jian-Ren, Nobuo Kamiya, and Masaru Tateno, Theoretical investigation of novel Cl-dependent H⁺ transfer pathway in water oxidation reaction cycle of photosystem II, University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan

- 11) Hiroshi Nishigami, Jiyoung Kang, Kakeru Sakabe, Kuniaki Sano, Kimiko M. Tsutsui, Ken Tsutsui, Kazuhiko Yamasaki, and Masaru Tateno, Structural and thermodynamic mechanisms of selective binding of supercoiled DNA recognition peptide to left-handed DNA crossover , University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan,
- 12) Takuya Sumi, Asuka Sugimoto, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Information Geometry Manifold to Describe Combined Knowledge-Free and Data-Driven Strategies for *Ab Initio* Identification of Transcription Factor Binding Motifs , University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 13) Kakeru Sakabe, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Computational analysis of catalytic mechanism of post transfer editing by complex of valyl-tRNA synthetase (ValRS) and mis-aminocylated tRNA^{Val} employing hybrid *ab initio* quantum mechanics/molecular mechanics molecular dynamics simulation, University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 14) Ryuichiro Terada, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Computational analysis of dynamical mechanisms of structural changes of cytochrome c oxidase upon ligand-binding employing hybrid *ab initio* quantum mechanics (QM)/molecular mechanics (MM) molecular dynamics (MD) simulation , University of Hyogo Leading Program International Symposium 2017, 2017/12/4-2017/12/5, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 15) Takuya Sumi, Asuka Sugimoto, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Combined Knowledge-Free and Data-Driven Strategy for *Ab Initio* Identification of Transcription Factor Binding Motifs, The Sixteenth Asia Pacific Bioinformatics Conference, 2018/1/15-2018/1/17, Yokohama, Japan
- 16) Masaru Tateno, Jiyoung Kang, and Kazuhiko Yamasaki, Novel algorithm for Multicomponent Decomposition of Multivariate Data Coupled with Simulated Annealing-Extended Sampling, The Sixteenth Asia Pacific Bioinformatics Conference, 2018/1/15-2018/1/17, Yokohama, Japan
- 17) Masaru Tateno, Jiyoung Kang, and Kazuhiko Yamasaki, Nobel algorithm for identification of operon-like gene clusters in eukaryotic whole genome DNA sequences, The Sixteenth Asia Pacific Bioinformatics Conference, 2018/1/15-2018/1/17, Yokohama, Japan
- 18) Ryu-ichiro Terada, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Theoretical analysis of

- atomistic mechanisms of biological functions employing classical and hybrid *ab initio* quantum molecular dynamics simulations, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 19) Jaehyun Kim, Jiyoung Kang, Hiroshi Nishigami, Hiori Kino, and Masaru Tateno
Theoretical analysis of electronic structure of unprecedented [4Fe-3S] cluster identified in hydrogenases employing *ab initio* calculation, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
 - 20) Masaru Tateno, Jiyoung Kang, Hiori Kino, and Martin J. Field, Dynamical Rearrangements of Electronic Structure in Hybrid Ribozyme/ Protein Catalysis by Complex of Leucyl-tRNA Synthetase (LeuRS) and Mis-aminoacylated tRNA^{Leu}, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
 - 21) Kakeru Sakabe, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Analysis of catalytic mechanism of post-transfer editing by threonyl- tRNA^{Val}•valyl-tRNA synthetase complex employing hybrid *ab initio* quantum mechanics (QM) molecular dynamics (MD) simulation, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
 - 22) Atsushi Nakamura, Jiyoung Kang, Hiori Kino, Yasufumi Umena, Keisuke Kawakami, Shen Jian-Ren, Nobuo Kamiya, and Masaru Tateno, Theoretical analysis of novel Cl-dependent H⁺ transfer pathway in water oxidation reaction of photosystem II, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
 - 23) Yoshiaki Tanaka, Kakeru Sakabe, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Development of computer program to identify H-atom positions in biological macromolecular systems and its application, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
 - 24) Takuya Sumi, Hiroshi Yamaguchi, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Development of computational system for identification of “off-targets” for drug design, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
 - 25) Ryoichi Utsumi, Jiyoung Kang, Jaehyun Kim, Ryu-ichiro Terada, and Masaru

- Tateno, Theoretical analysis of functional mechanism of [NiFe] hydrogenase by employing MD simulation, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 26) Takuya Sumi, Hiroshi Yamaguchi, Jiyoung Kang, and Masaru Tateno, Development of computational system for identification of “off-targets” for drug design, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan
- 27) Yu Huaxin, Takuya Sumi, Asuka Sugimoto, Jiyoung Kang, Masaru Tateno, Development of *ab initio* identification system of transcription factor binding motifs in genome DNA sequences coupled to mathematical artificial neural networks, The Final Evaluation Conference of the Leading Program, University of Hyogo, 2018/3/12-2018/3/13, Center for Advanced Science and Technology Hyogo (CAST), Hyogo, Japan

大学院生命理学研究科

博士後期課程

Jaehyun Kim

Theoretical analysis of electronic structure of iron-sulfur clusters in hydrogenases

「ヒドロゲナーゼにおける鉄-硫黄クラスターの電子構造の理論解析」

博士前期課程

寺田 隆一郎

Theoretical analysis of biological functional mechanisms employing *ab initio* molecular dynamics calculations

「*ab initio* 分子動力学計算による生物機能メカニズムの理論解析」