

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03195

研究課題名(和文) 生体分子機能発現の分子機構に関する理論的研究

研究課題名(英文) Theoretical Study on molecular mechanisms of functional processes of biological molecules

研究代表者

林 重彦 (Hayashi, Shigehiko)

京都大学・理学研究科・教授

研究者番号：70402758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、我々の開発した QM/MM RWFE-SCF 法を用いて、生体高分子の機能共役性と機能可変性に関して、以下の 5 つの生体分子系に関して理論的な研究を行った (1) 光感受性イオンチャネル輸送体である微生物型ロドプシン GtACR1 の光活性化、(2) 光感受性イオンポンプ輸送体である微生物型ロドプシン NpHR の光活性化、(3) ハンマーヘッドリボザイムの酵素触媒活性機構、(4) HIV プロテアーゼの薬剤耐性分子機構、(5) シトクロム c の酸化還元過程。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンパク質や核酸などの生体高分子は顕著な分子機能を有する。特に顕著な分子機能性は、共役性と可変性である。多くの機能性タンパク質分子は、複数の化学現象を相関させる共役性を有する。このような機能共役性の解明は、そのタンパク質に関わる疾病に対する治療薬開発の幅を大きく広げると共に、新規な機能性分子の設計指針の構築に大きく寄与をする。また、機能可変性の解明は、薬剤耐性への解決に重要となるのみならず、機能変換をもたらすアミノ酸変異の効率的な探索が重要となるタンパク質工学による機能性タンパク質分子ツールの開発に重要な指針を与える。

研究成果の概要(英文)：We performed theoretical studies on molecular mechanisms of functional coupling and variability of the following five biomolecular systems: (1) photo-activation of a photo-sensitive ion channel transporter, microbial rhodopsin GtACR1, (2) photo-activation of a photo-sensitive ion pump transporter, microbial rhodopsin NpHR, (3) Enzymatic catalysis of hammerhead ribozyme, (4) drug-resistance of HIV-protease, and (5) redox process of cytochrome c.

研究分野：生物物理学

キーワード：分子シミュレーション ハイブリッド法 ロドプシン光受容体 リボザイム 薬剤耐性 酸化還元タンパク質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

タンパク質や核酸などの生体高分子は顕著な分子機能を有する。これらの高分子は、一次元配列の情報により決定される特定の三次元構造にフォールドし、その構造と基質分子の相互作用により、様々な機能が発現する。例えば、酵素などの生体化学触媒の場合、三次元構造内に形成される基質結合部位が反応基質分子を結合し、基質分子の化学的遷移状態を安定化する相互作用により高い化学触媒活性が生じる。

一方、タンパク質に特徴的な分子機能は、化学触媒活性だけではない。特に顕著な分子機能性は、共役性と可変性である。多くの機能性タンパク質分子は、複数の化学現象を相関させる共役性を有する。例えば、光受容体タンパク質では、結合している発色団分子の光吸収により引き起こされる光化学反応過程を、タンパク質の構造変化や他の化学反応過程と相関させることにより、光のエネルギーを変換して顕著な分子機能を与える。また、活性部位から離れた部位でのリガンド結合や化学状態変化により、活性部位での機能活性がアロステリックに制御される。

また、タンパク質分子機能は、進化における突然変異（アミノ酸置換）の蓄積により変換し、大幅な多様化がなされている。多くの進化的に類縁な機能変換の場合、タンパク質構造のモチーフは保持されたままであり、生体分子機能の高い可変性を与えている。このような分子機能の高い可変性は、分子システムとしての生物体の成立やその環境への適応能力の獲得など、本質的に重要な分子的特徴である。また、タンパク質工学による機能性タンパク質分子ツールの開発には、機能変換をもたらすアミノ酸変異の効率的な探索が重要となる。

しかし、そのような分子機能に関わる活性部位の化学現象と、機能共役や機能変換のアミノ酸変異に関わるタンパク質の柔軟な大域的構造変化の相関の分子機構に関しては、それらの空間的・時間的スケールの大きなギャップにより、原子レベルでの理解に未だ至っていない。実験的には、機能発現時に瞬間的に現れる活性化状態を原子レベルで捉えることが困難である。また、MD シミュレーションによる理論計算においても、原子レベルの構造変化の詳細は解析が可能であるが、機能活性部位では電子状態的に活性化された化学反応過程が機能に本質的な役割を果たしており、通常の MD シミュレーションで用いられる古典的分子力場では、活性部位での機能とタンパク質の大域的構造変化の相関を解析することが困難である。

この困難は、最近、我々のグループで独自に開発された QM/MM RWFE-SCF 法 (Hayashi et al., *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2017) により部分的に解決され、大きな進展が得られている。この手法は、活性部位での酵素反応触媒機構の解析のために通常用いられる量子化学的 (QM) 手法と分子力学 (MM) 法を組み合わせた、いわゆる QM/MM ハイブリッド法の一つである。しかし、通常の QM/MM 法が QM 法の大きな計算コストのためにシミュレーション時間が極めて限られており、タンパク質の大規模構造変化をシミュレートするのが非常に困難である一方、QM/MM RWFE-SCF 法では、QM 部分の電子状態と構造の最適化が、タンパク質環境の MD 計算による統計的サンプリングと完全に分離されるようにデザインされているため、通常の QM/MM-MD 法の 1,000 倍以上の長時間 (マイクロ秒程度) のタンパク質の構造変化を考慮することが可能となっている。

2. 研究の目的

本研究では、我々の開発した QM/MM RWFE-SCF 法を用いて、生体高分子の機能共役性と機能可変性に関して、以下の 5 つの生体分子系に関して理論的な研究を行う。(1) 光感受性イオンチャネル輸送体である微生物型ロドプシン GtACR1 の光活性化、(2) 光感受性イオンポンプ輸送体である微生物型ロドプシン NpHR の光活性化、(3) ハンマーヘッドリボザイムの酵素触媒活性機構、(4) HIV プロテアーゼの薬剤耐性分子機構、(5) シトクロム c の酸化還元過程。以下にそれぞれの研究について目的を述べる。

光感受性イオン輸送体である微生物型ロドプシンのイオン輸送機能変換 微生物型ロドプシンは光遺伝学で用いられるタンパク質ツールであり、神経細胞に遺伝子工学的に導入することにより、光による神経活動の制御を可能にする。本研究では、微生物型ロドプシンファミリーの中で、神経活動の抑制化をもたらすアニオンチャネルの GtACR1、及びアニオンポンプの NpHR に関して、光活性化過程を理論的に明らかにし、そのイオン輸送機能発現機構とこれらのタンパク質間での機能差を与えている構造ダイナミクスについて解明することにより、新規タンパク質ツール開発につながる機能変換に関する知見を得る。

ハンマーヘッド型リボザイムの酵素活性機構 上記の機能共役性や可変性は、アミノ酸からなるタンパク質の分子的特徴なのであろうか？その理解を深めるため、比較となるリボ核酸生体酵素のハンマーヘッド型リボザイムの自己切断反応の分子機構を解明し、触媒活性に対する核酸高分子の構造やダイナミクスに関する分子的特徴を明らかにする。

HIV プロテアーゼの薬剤耐性分子機構 HIV プロテアーゼは、AIDS 治療のターゲットタンパク質で、多くの遷移状態アナログ型の阻害剤分子が開発されている。一方、HIV ウイルスは変異速度が高く、薬剤耐性が問題となっている。薬剤耐性が発現するためには、変異導入による阻害剤分子の結合能の低下と、触媒活性の維持の両立が必要であり、遷移状態アナログ型の阻害剤分子に関しては、その分子機構が自明ではない。そこで、本研究では、天然タンパク質と薬剤耐性変異体に対し、薬剤分子結合と酵素触媒活性を理論的に解析し比較することにより、薬剤耐性の分子機構を明らかにする。

シトクロム c の酸化還元過程の分子機構 シトクロム c は電子伝達に関わるタンパク質であり、補因子であるヘムが酸化還元反応中心となる。酸化還元過程は、反応中心の電子状態の変化のみならず、電荷の変化に応答するタンパク質の静電環境の大きな変化が本質的に重要となるため、これまで理論的な取り扱いが困難であった。そこで、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて、非経験的に酸化還元電位の計算が可能となる手法の開発を行う。

3. 研究の方法

GtACR1 の光活性化過程 タンパク質モデルは X 線結晶構造 (PDB-ID: 6CSM) 二量体を基に構築し、POPC 細胞膜の周期境界条件のシミュレーション系に配置した (図 1a)。全原子数はおよそ 20 万原子である。MD 計算の分子力場は AMBER (ff14SB, lipid14) を用い、計算は Amber16 の PMEMD を用いて行った。QM/MM 計算の QM 系はレチナール発色団分子 (57 原子) とした。QM 計算は、密度汎関数法 (M06-2X/6-31G**) を用い、QM/MM RWFE-SCF インターフェースを組み込んだ GAMESS プログラムパッケージを用いて行った。QM/MM RWFE-SCF 計算では、MM 領域の MD サンプリングと QM/MM 自由エネルギー構造最適化を 1 サイクルとして、QM 電子状態・構造と MM 平均場の両者が収束するまで繰り返し計算を行う。1 サイクルあたりの MD 計算は 10 ns である。さらに、チャンネル内の Cl⁻ イオンの分布を調べるために、Cl⁻ イオンの初期座標を変えた 8 マイクロ秒の MD シミュレーションを行った。更に、実験で調べられている変異体モデル (6 種類) を作成し、励起エネルギーを MCQDPT 計算により計算した。

NpHR の光活性化過程 タンパク質モデルは X 線結晶構造 (PDB-ID: 3A7K) を基に構築し、単量体を POPC 細胞膜の周期境界条件のシミュレーション系に配置した。全原子数はおよそ 9 万原子である。MD 計算の分子力場は CHARMM36 を用いた。QM/MM RWFE-SCF 計算の詳細は上記と同様である (1 サイクルの MD 計算は 6 ns)。

ハンマーヘッドリボザイムの触媒活性機構 RNA モデルは X 線結晶構造 (PDB-ID: 5DI2) を基に構築し、水中の周期境界条件のシミュレーション系に配置した。全原子数はおよそ 12 万原子である。MD 計算の分子力場は、RNA に対しては AMBER (ff14SB) を基に RNA 用に修正された力場 (Tan et al., *PNAS*, **115**, E1346 (2018))、および水分子に対しては TIP4P を用いた。QM 系はリン酸ジエステル結合切断部位とプロトン引き抜きを行う近傍のグアニン塩基を含む 63 原子である。QM/MM RWFE-SCF 計算の詳細は GtACR1 の計算と同様である。

HIV プロテアーゼの薬剤耐性機構 タンパク質モデルは X 線結晶構造 (PDB-ID: 1HSG) を基に構築し、水中の周期境界条件のシミュレーション系に配置した。全原子数はおよそ 8 万原子である。MD 計算の分子力場は AMBER (ff14SB, GAFF) を用いた。QM 系は、触媒活性タンパク質側鎖の Asp25 に加えて、Indinavir 薬剤分子結合に関しては薬剤分子全体を含む計 105 原子、また天然基質ペプチド分子の触媒反応解析に関しては、ペプチド分子の触媒活性部位と周辺の水分子を含む計 65 原子である。QM 計算は密度汎関数法 (B3LYP-3D/6-31G** および M06-

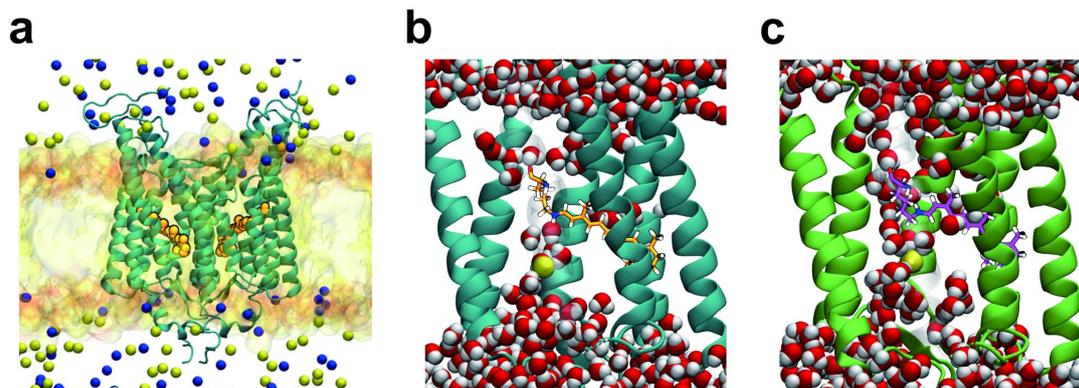


図 1 GtACR の構造モデル。a シミュレーション系。b 暗状態の自由エネルギー最適化構造。c 初期中間状態の自由エネルギー最適化構造。

2X/6-31G**)を用いて行った。QM/MM RWFE-SCF 計算の詳細は GtACR1 の計算と同様である。

シトクロム c の酸化還元過程 タンパク質モデルは X 線結晶構造 (PDB-ID:1HRC) を基に構築し、水中の周期境界条件のシミュレーション系に配置した。全原子数はおおよそ 3 万原子である。MD 計算の分子力場は AMBER (ff14SB,GAFF) を用いた。QM 系は、ヘム分子 (計 88 原子) とした。QM 計算は密度汎関数法 (B3LYP/6-311G**//B3LYP/6-31G*) を用いた。QM/MM RWFE-SCF 計算の詳細は GtACR1 の計算と同様である。更に、酸化還元エネルギーの補正のため、DLPNO-CCSD(T) 法計算、及び周辺側鎖を QM 領域に含めた拡張 QM 系 (199 原子) に対する密度汎関数計算を行った。

4. 研究成果

GtACR1 の光活性化過程 まず、初期状態である暗状態におけるレチナルプロトン化シッフ塩基 (RPSB) の対イオンのプロトン化状態について解析を行った。類縁の微生物型ロドプシンの場合、プロトン化して正に帯電している RPSB 分子近傍には、カウンターイオンとなる脱プロトン化した酸性側鎖が存在する。GtACR1 の場合にも、RPSB 近傍に Asp234 が位置しているが、赤外分光実験によりプロトン化をしていることが示唆されており、類縁の微生物型ロドプシンと異なっている。そこで、Asp234 がプロトン化した状態と脱プロトン化した状態モデルに対して QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化計算を行い、プロトン化の影響を調べた。自由エネルギー構造最適化には、Asp234 がプロトン化した状態に対しては計 910 ns、脱プロトン化状態に対しては計 310 ns の MD サンプリングを行う QM/MM RWFE-SCF 計算を要した。その結果、Asp234 がプロトン化した状態に対しては、バルク水中に存在した Cl⁻ イオンが自発的にチャンネルに侵入し、RPSB、Asp234、及び Arg94 の間の空隙に結合することを見出した (図 1b)。一方、脱プロトン化状態に対しては、Cl⁻ イオンの自発的な結合は観測されなかった。更にチャンネル内の Cl⁻ イオンの分布を詳しく調べるために、自由エネルギー最適化構造に対して Cl⁻ イオンの初期座標を変えた 8 マイクロ秒の MD シミュレーションを行った。その結果、Cl⁻ イオンはチャンネルの空隙の中で頻りに位置を変え、空隙の中では特定の強い結合状態を取らないものの、統計的には Arg94 近傍に配位することが多いことが明らかになった。このようなチャンネル内の高い可動性は、チャンネル機能に重要な役割を果たしていると考えられる。また、Asp234 変異体に対する生化学実験結果を検討するために、Asp234 および近傍の Glu68 側鎖の変異体モデルに対して QM/MM RWFE-SCF 計算および MD 計算を行い、タンパク質環境の統計サンプルを得たのち、MCQDPT 多配置参照摂動法による励起エネルギー計算を行った。その結果、実験的に観測されている変異導入による吸収波長変化の分子機構を明らかにした。

次に、RPSB の光異性化反応後に RPSB が 13-cis 配置となった初期中間状態の構造モデルの自由エネルギー最適化構造を、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて決定した。その結果、Asp234 がプロトン化した系において、2.6 μs の自由エネルギー最適化計算の最中に細胞内側のチャンネル閉塞部が開き、膜間のチャンネル全体を水分子の水素結合が繋ぐチャンネル開構造が得られた (図 1c)。このような開構造の構造モデルは、類縁のチャンネルロドプシンを含めて実験的に観測されておらず、初めての構造モデルを得ることに成功した。

NpHR の光活性化過程 初期状態である暗状態と、RPSB の光異性化反応に RPSB が 13-cis 配置となった初期中間状態の構造モデルの自由エネルギー最適化構造を、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて決定した。自由エネルギー最適化には、暗状態および中間状態に対して 2,154 ns および 816 ns の MD サンプリングを要する QM/MM RWFE-SCF 計算を要した。その結果、RPSB の異性化により正に帯電したプロトン化シッフ塩基が細胞質側を向くため、暗状態で配位していた Cl⁻ が細胞外側に移動することを見出した。

ハンマーヘッドリボザイムの触媒活性機構 リボザイムは一塩基あたり負に帯電したリン酸を有する RNA 高分子であるため、その負電荷を中和するカチオンが系中に多く必要となる。特に、ハンマーヘッドリボザイムの活性には Mg²⁺ イオンが必要であるため、Mg²⁺ イオン濃度を適切に保たなければならない。そこで、適切な Mg²⁺ イオン濃度を決定するために、イオン濃度を徐々に高める MD 計算を行った。まず、Mg²⁺ の実験濃度 20 mM に対応する水中における Mg²⁺ の個数である 16 個の Mg²⁺ を加えた系の 100 ns の MD 計算を行ったところ、すべての Mg²⁺ がリボザイムに配位し、水中に遊離する Mg²⁺ が無くなった。これは、MD シミュレーション系の実効的な Mg²⁺ の濃度が、実験条件に比べて著しく過小評価されていることを表している。そこで、Mg²⁺ の濃度を少しずつ増やし 100 ns の MD シミュレーションを繰り返すことにより、Mg²⁺ のリボザイムへの配位が飽和し遊離する Mg²⁺ が実験濃度程度となる適切な Mg²⁺ の個数の決定に成功した。その系を用いて、反応の始状態と二つの中間状態について QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化計算を開始した。

HIV プロテアーゼの薬剤耐性機構 HIV プロテアーゼの薬剤耐性変異体である V82T/I84V は薬剤分子の結合能を著しく低下させるが、プロテアーゼ活性はある程度保持されるため、薬剤耐性が発現する。そこで、代表的な薬剤分子である Indinavir の結合に関して、変異導入による結

合自由エネルギーの変化を QM/MM RWFE-SCF 法、および **Alchemy** 自由エネルギー摂動法を用いて解析した。まず、HIV プロテアーゼは二量体であり、基質／薬剤結合部位に存在する触媒活性を有する Asp25 も近接して二つあるが、薬剤分子結合時にそれらのどちらがプロトン化しているかが不明であるため、QM/MM RWFE-SCF 計算を用いて自由エネルギー構造最適化を行い、さらに異なるプロトン化状態間の自由エネルギー差を計算することにより、プロトン化状態を決定した。次に、**Alchemy** 法を用いて、**Indinavir** 結合状態と非結合状態における天然タンパク質と V82T/I84V の自由エネルギー最適化構造間の自由エネルギー差を計算することにより、変異導入による結合自由エネルギー変化を求めた。その結果、変異導入により **Indinavir** の結合自由エネルギーが顕著に減少することを見出した。同様の計算を **Indinavir** に対して MM 分子力場を用いたシミュレーション系に対して行ったところ、結合エネルギーの減少が見られなかった。従って、実験結果を説明するためには、高精度な QM/MM 系による取り扱いが必要となることが分かった。構造変化の解析により、高精度な QM/MM 法による **Indinavir** の構造が MM 分子力場のそれとは顕著に異なり V82T/I84V 近傍の薬剤分子-タンパク質の疎水性相互作用の変調の仕方が異なっていることを見出した。

また、天然タンパク質におけるプロテアーゼ酵素触媒反応の反応機構を QM/MM RWFE-SCF 計算により解析した。反応始状態、及び複数の中間状態に対して自由エネルギー最適化構造を得た。また、それらの間の反応遷移状態の探索を行った。

シトクロム c の酸化還元過程 QM/MM RWFE-SCF 法を用いて、タンパク質の酸化還元電位を非経験的に求める手法の開発を行った。まず、シトクロム c の酸化型および還元型に対して自由エネルギー構造最適化を行い、ヘム分子の配位結合やヘム分子のポルフィリン平面の顕著な歪みを明らかにした。さらに、酸化型と還元型間の自由エネルギー摂動法を用いた自由エネルギー計算や、それらの QM エネルギーに対する DLPNO-CCSD(T) 法計算や拡張 QM 系を用いたタンパク質分極などの補正計算法を開発することにより、非経験的かつ定量的な酸化還元エネルギー計算手法の開発に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Cheng Cheng, Hayashi Shigehiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Ab Initio Evaluation of the Redox Potential of Cytochrome c	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 1194 ~ 1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.0c00889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanimoto Shoichi, Tamura Koichi, Hayashi Shigehiko, Yoshida Norio, Nakano Haruyuki	4. 巻 42
2. 論文標題 A computational method to simulate global conformational changes of proteins induced by cosolvent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6. 最初と最後の頁 552 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.26481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda Kazumasa, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Time-resolved serial femtosecond crystallography reveals early structural changes in channelrhodopsin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e62389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.62389	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Taguchi Masahiko, Oyama Ryo, Kaneko Masahiro, Hayashi Shigehiko	4. 巻 62
2. 論文標題 Hybrid QM/MM Free-Energy Evaluation of Drug-Resistant Mutational Effect on the Binding of an Inhibitor Indinavir to HIV-1 Protease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 1328 ~ 1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c01193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically Deciphering Functional Activation Processes of Proteins with Molecular Simulations
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiko Taguchi, Ryo Oyama, Masahiro Kaneso, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Free Energy Calculations of HIV-1 Protease Binding Indinavir and Its Drug-Resistant Mutant
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takafumi Shikakura, Cheng Cheng, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study on molecular mechanics of natural anion channel rhodopsin GtACR1
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Oyama, Taisuke Hasegawa, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study on molecular mechanism of a light-driven ion transport of Halorhodopsin
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of photoreceptor membrane proteins with molecular simulations
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 共催シンポジウム「最先端の実験科学と計算科学が明らかにする膜タンパク質の精緻な反応機構」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of transporter and redox proteins with molecular simulations
3. 学会等名 Telluride Science Research Center Workshop on "Protein Dynamics" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of photoreceptor proteins with molecular simulations
3. 学会等名 Frontiers in Multiscale Modelling of Photoreceptor Proteins (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiko Taguchi, Ryo Oyama, Masahiro Kaneso, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Photoactivation Intermediate of AsL0V2 Photoreceptor Protein Investigated by a Hybrid Molecular Simulation
3. 学会等名 第57回生物物理学会年会シンポジウム「ポスト「京」始動を見据えた計算創薬の新展開」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayaka Matsuyama, Masahiko Taguchi, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study on an enzymatic reaction of the hammerhead ribozyme
3. 学会等名 第57回生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takafumi Shikakura, Cheng Cheng, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study on molecular mechanics of natural anion channelrhodopsin GtACR1
3. 学会等名 第57回生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Cheng Cheng, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 An ab initio method of evaluating redox potential for metalloprotein
3. 学会等名 第57回生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Oyama, Taisuke Hasegawa, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study on molecular mechanism of a light-driven ion transport of Halorhodopsin from Natronomonas pharaonis
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of photoreceptor and redox proteins with molecular simulations
3. 学会等名 Ninth Conference of the Asia-Pacific Association of the Theoretical and Computational Chemists (APATCC2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of photoreceptor and redox proteins with hybrid molecular simulations
3. 学会等名 Indo-Japan Workshop Frontiers in Molecular Spectroscopy: From Fundamentals to Applications in Chemistry and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of transporter and redox proteins with molecular simulations
3. 学会等名 5th International Conference on Molecular Simulation (ICMS 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically Deciphering Redox Processes of Metalloproteins with Hybrid Molecular Simulations
3. 学会等名 3rd International Solar Fuels Conference (ISF-3) International Conference on Artificial Photosynthesis-2019 (ICARP2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安東智大, 林重彦
2. 発表標題 イクオリンの生物発光過程についての理論的研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 重彦
2. 発表標題 分子シミュレーションによるタンパク質分子機能活性化の理論的解明
3. 学会等名 自然科学研究機構・岡崎共通研究施設・計算科学研究センター・スーパーコンピュータワークショップ2021「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Atomistically deciphering functional processes of transporter proteins with molecular simulations
3. 学会等名 Pacifichem2021 Symposium "Crossing the Biological Membrane: Frontiers in the Computational Study of Membrane Transport" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takafumi Shikakura, Cheng Cheng, Shigehiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study on ion conduction of natural anion channel rhodopsin GtACR1
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 重彦
2. 発表標題 分子シミュレーションによるタンパク質分子機能活性化の解明
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会・ワークショップ「高速分子動画：タンパク質の構造機能相関研究の最先端」(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関