

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21340108

研究課題名（和文） 生体反応の量子ハイブリッド分子動力学シミュレーション

研究課題名（英文） Theoretical analysis of functional mechanisms of biological macromolecules using hybrid quantum mechanics / molecular mechanics molecular dynamics simulation

研究代表者

舘野 賢（TATENO MASARU）

兵庫県立大学大学院・生命理学研究科・教授

研究者番号：40291926

研究成果の概要（和文）：本研究では、生物機能に不可欠な役割を果たしている重要な生体高分子に対して、ハイブリッドQM/MM分子動力学計算などを適用し、生体反応の機構を理論的に解析することによって、以下の成果を得た。すなわち、リボザイムにタンパク質が直接関与することによって酵素反応が生じる「ハイブリッド触媒」の発見、T1リパーゼの活性部位における新規のタンパク質・機能構造単位(Na^+ と π 電子の結合による)の発見、タンパク質内・物質輸送のための逆止弁（世界最小サイズのバルブ）の発見、シトクローム酸化酵素（ Cu_A サイト）における電子移動機構の解析と従来の実験結果にみられた矛盾の解決など、重要な成果を得た。

研究成果の概要（英文）： In this study, mechanisms of biochemical reactions of crucial biological macromolecular systems were analyzed by employing hybrid quantum mechanics (QM) / molecular mechanics (MM) molecular dynamics (MD) simulation, which is a state-of-the-art theoretical methodology. As a consequence of the analyses, we revealed the significance of “hybrid ribozyme/protein catalyst” and its reaction mechanism, the functional roles of a novel protein structural element involving “ Na^+ - π interaction”, modulation mechanisms of electronic structures of DNA bases by protein-DNA interaction, unidirectional mechanistic valved mechanisms for ammonia transport in protein, etc.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2011年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：ハイブリッドQM/MM, 分子動力学, RNA, タンパク質, 第一原理計算, 触媒反応, 酵素反応, 機能解析

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

生体高分子が有する生物機能のメカニズムを明らかにするには、その立体構造と電子構造、およびそれらのダイナミクスを理解することが不可欠である。しかしこれまでは、生物機能を直接に担うと考えられる活性部位のみを抽出し、部分構造による計算モデルを用いて解析することが、生体高分子の電子状態計算として一般的であった。こうした計算では、正確な立体構造や電子構造を得ることが困難であることが、多くの系で急速に明らかになってきた[1]。

そこで我々は、活性部位のみならず、巨大な生体高分子系全体と、さらにはその周囲に存在する膨大な溶媒水分子までを含めた、リアルな計算モデルに対しても、理論的に精密な取扱いを可能とするために、高精度かつ高効率なハイブリッド QM/MM 計算システムを、スーパーコンピュータ上に構築した [9, 11]。この解析システムを駆使して、本研究では巨大な生体高分子に対し、周囲の溶媒水分子等による露わな効果（水素結合ネットワークや静電遮蔽効果、疎水的効果等）までを含め、機能メカニズムを高精度に解析することを目指した。

2. 研究の目的

ハイブリッド QM/MM 計算システムの応用により、生体高分子の立体構造および電子構造の双方が連関するダイナミクスを明らかにし、以って重要な生物機能を担う生体高分子の機能メカニズムの詳細を解明する。これにより、従来は解析から逃れていた重要な効果・相互作用等を導入した理論解析を実現する。

3. 研究の方法

本研究におけるハイブリッド QM/MM 計算とは、「活性部位とその近傍」に対しては *ab initio* 量子力学 (QM) 計算を適用し、「その他の領域」には古典力学に基づく分子力学 (MM) 計算を適用することにより、両者を組み合わせて高精度な解析を行う。一般には、QM 計算として半経験的・量子力学計算法を用いることもよくあるが、本研究では、全電子密度汎関数法をボトムとした *ab initio* 計算法のみを用いる。

本研究ではさらに、分子動力学 (MD) 計算をハイブリッド QM/MM 計算に組み合わせることにより、系の熱振動 (温度) の効果も露わに導入した「ハイブリッド QM/MM MD 計算」も用いる。このようにして本研究では、系に含まれるべきす

べての構造を省略することなく、「リアルな計算モデル」を系ごとに個々に構築し、ハイブリッド QM/MM 計算を実行する。

そのためにまず、個々の生体高分子系について、その周囲に溶媒を配置し、全体をリアルな全原子モデルで構築した。この計算モデルに対して、古典場における分子動力学シミュレーションを実行し、系を平衡化した。続いてハイブリッド QM/MM MD 計算などによって、活性部位の電子構造を解析した。

4. 研究成果

1) RNA・タンパク質複合体によるハイブリッド触媒機構の発見

ここで研究対象とした RNA 結合タンパク質は、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS) とよばれるタンパク質ファミリーである。aaRS は、遺伝子の塩基配列を正確にアミノ酸配列に翻訳するために、不可欠の役割を果たしている重要な酵素である。aaRS の中で LeuRS や ValRS, IleRS などは、tRNA とアミノ酸を正確に結合させるために、両者の結合反応 (アミノアシル化) だけではなく、誤って結合させたアミノ酸と tRNA を加水分解する校正 (Editing) 反応も行う。本研究では、後者のエディティング反応に注目し、その反応機構を理論的に解析した。

本研究では、解析の目的に最も合致した結晶構造が得られている LeuRS に注目した。この酵素は tRNA^{Leu} と特異的に結合することにより、Leu (アミノ酸) を結合させ、Leu-RNA^{Leu} を生成する。ところが LeuRS は、Leu と似た化学構造を有する Val, Ile も誤って tRNA^{Leu} に結合させる。しかし LeuRS は、間違っても結合させたアミノ酸を切断し修正 (Editing) する反応も担い、誤った遺伝情報の翻訳を防ぐ機能を有する。

我々は、新たに LeuRS・valyl-tRNA^{Leu} 複合体を理論的に構築することによって、エディティング反応の詳細な機構を調べた。その結果、LeuRS が加水分解反応を活性化するのではなく、tRNA^{Leu} における末端のヌクレオチド (-OH 基) が、反応初段の求核反応を担う水分子を活性化することが明らかになった。すなわち、LeuRS・valyl-tRNA^{Leu} 複合体において tRNA^{Leu} はリボザイム (RNA 酵素) である。驚くべきことに、Leu の系におけるエディティング反応は、タンパク質酵素 (LeuRS) ではなく、リボザイムがその反応を駆動していた。

このようにして tRNA^{Leu} 自身が、自身と結合し

たアミノ酸との結合を切断することが分かった (自己切断反応)。この際、ではタンパク質 (LeuRS) はどのような役割を果たしているのか? 活性部位では, tRNA^{Leu} と LeuRS, 水分子などが, 水素結合によるネットワークを形成しており, これにより高エネルギー遷移状態のエネルギーを低下させ, 反応の活性化エネルギーを下げる役割を有することが分かった。これは, リボザイムとタンパク質酵素との「ハイブリッド触媒」を意味する。

従来はグルーポイントロンなどが, リボザイムとタンパク質との複合体を形成することから, ハイブリッド酵素と呼ばれていたが, タンパク質は, 反応自体に関与せず, アロステリック効果によって遠方から間接的に反応に寄与する (タンパク質はシャペロニンとして作用し, 反応に直接関与しない)。我々が見出したハイブリッド触媒機構は, タンパク質が直接リボザイム反応に関与する点で, 根本的に異なる。

ハイブリッド触媒の存在は, 生命の進化・誕生において, 重要な意味を有するものと考えられる。すなわち, RNA が生物機能を担う RNA ワールドから, タンパク質酵素 (および DNA 遺伝子) が機能を有する現在の生命システムへと遷移する際において, ハイブリッド触媒は重要な役割を果たした可能性がある。そこで本研究において我々は, こうした RNA 酵素とタンパク質が共同して反応を触媒する系を「リボザイム/タンパク質ハイブリッド触媒」と名付けた。

2) T1 リパーゼの活性部位における新規のタンパク質・機能構造単位の発見: Na⁺とπ電子の結合が創るユニークな機能構造単位

脂肪の代謝を担う T1 リパーゼにおいて, その活性部位には, Na⁺イオンと Phe 残基が「Na⁺-π相互作用」を形成していると考えられる。しかし X 線結晶構造では, Na⁺の存在を証明するには至らず, 水分子である可能性を排除することができなかった。そこで T1 リパーゼの活性部位における立体構造の安定性を調べるために, 以下のように理論解析を推進した。

まず Na⁺-π相互作用は, 現在の有効ポテンシャル場 (汎用の力場パラメータ) では, 正確に記述できないことが明らかになっている。この点は, 分極の効果があらかじめ導入された力場 (ff02 など) においても同様である。そこで本研究では, 有効ポテンシャル場の記述法を新たに開発し, T1 リパーゼの上記課題に臨んだ。

ここで開発された方法を Grid-based Energy Representation (GER) と名付けた。この方法ではまず, よく使われる DFT 計算よりもさらに高精度な手法である CCSD(T)を用いて, Na⁺-Phe 複

合体における高精度なポテンシャル・カーブを得た。次にこのポテンシャル場に対して, 先の GER 関数をフィットさせ, そのパラメータを最適化することによって, CCSD(T)のエネルギー・カーブを再現する有効場ポテンシャル関数を獲得した。この関数を計算するのに要する時間は, 汎用のエネルギー関数の計算時間と同程度でありながら, そのエネルギー値の精度は CCSD(T)と同等である。すなわちこの手法は, 既存の分子力学計算法と同様の計算コストで, 高精度な *ab initio* 計算と同じ正確さのレベルで, Na⁺-π相互作用を評価できる手法である。

我々は, この計算法を用いて, T1 リパーゼにおける Na⁺-π相互作用の機能的な役割を解析した。その結果, Na⁺イオンを水分子に置換した場合には立体構造が極めて不安定になることが明らかになった[3]。前述のように, 従来, 結晶学的には Na⁺イオンと水分子との区別は極めて困難であったが, このように系の力学的な安定性を理論的に解析することにより, 水分子の可能性を排除することが可能となった。これは同時に, 疎水的なアミノ酸残基 (Phe) と親水的なアミノ酸残基 (Ser, His など) とを, Na⁺イオンがブリッジすることによって, 極めて安定なタンパク質の立体構造単位を形成し得ることを意味している [3, 10]。

3) タンパク質内・物質輸送のための逆止弁の発見: 世界最小サイズのバルブ

アミド基転移酵素 (GatCAB) は, 「翻訳」 (タンパク質の生合成) において, 前述の aaRS と同様に (しかし異なる戦略によって), tRNA^{Gln} にアミノ酸 Gln が結合した Gln-tRNA^{Gln} を生成する重要な生物機能を有している。この酵素の内部には, ふたつの反応活性部位を連結する, 30Å 以上に渡るチャネルの存在が示唆されている。そのチャネルを介して, アンモニア分子が輸送されると考えられていたが, しかしその実体は, 十分に明らかにされてはいなかった。

そこで本研究では, GatCAB の分子内部をアンモニア分子が輸送される機構を理論的に解析した。GatCAB 内部の様々な位置にアンモニア分子を配置し, 様々な条件の元でアンモニア分子が輸送されるしくみを, MD シミュレーションと自由エネルギー計算によって解析した。~1.1 μs に渡るマルチプル MD シミュレーションを実行した結果, 分子内部に通る「アンモニア分子の輸送経路 (トンネル)」を同定すると共に, トンネルの入口には「バルブ (弁)」が存在し, それがアンモニアの逆流を防ぐ作用も有することを見出した。すなわちこれは, 「世界最小のサブ・ナノスケ

ル逆止弁」といえるものであり、その「物理原理」(ラチェット機構)を見出した。これは、シトクローム酸化酵素(後述)などにおける H^+ 輸送の一方向性を創出する原理と基本的に同じであると考えられる。このようにして、生体高分子による新しい物質輸送機構を発見した。

4)シトクローム酸化酵素における電子移動機構の解析: 実験結果における矛盾を解決

シトクローム酸化酵素の Cu_A サイトにおける各リガンド(アミノ酸残基)の役割については、ふたつのタイプのあることがわかった。ひとつは、 Cu_A サイトにおける基本的なプラットフォームを構成するべく、その基礎となる電子構造を構築する役割を有するアミノ酸残基である。他方は、そのようにして構築された電子構造を、さらに精密に調節することによって、それぞれの系に最適な電子状態を誘導する役割を有するアミノ酸残基である。前者は Cys/His 残基であり、後者は Met 残基/C=O 基(ペプチド骨格)が相当する [4]。さらに、電子構造の詳細な解析から、この Met リガンドは静電的に分極しているために、共有結合性の相互作用よりも、むしろ Cu_A サイトの電子構造へ「静電的な寄与」を成すことがわかった。

ここで、シトクローム酸化酵素(CcO)の Cu_A サイトは、生物種が異なっても、または類縁のタンパク質でも、その立体構造は互いに極めて類似していることがこれまでに明らかになっている。ところが、Cu に配位した Met 残基を他のアミノ酸残基に変換した変異体においては、生物種によって酸化還元電位の変化量に大きな差があり、その原因がこれまで不明であった。そこで、前述のハイブリッド QM/MM 計算と立体構造モデリングとを組合せることにより、実験結果における前述の矛盾の原因を理論的に解析した。

その結果 Met 残基は、S 原子の $3p$ 軌道が、Cu の $3d$ 軌道のひとつと混成(hybridize)することによって、エネルギー準位を選択的に上昇させることが分かった。すなわち、Met 残基と Cu との混成によって生じた anti-bonding およびそのエネルギー準位は、Met 残基が存在しない場合には見られない軌道・準位であり、逆にそれ以外の電子構造に Met 残基が与える影響は非常に限定的である。このようにして、Met 残基による電子構造の制御機構が明らかになった [4]。

この結果は、Inner-sphere Reorganization Energy などの電子移動に関連する物理量の解析結果とも一致している。そこで、上記の実験結果における矛盾を理解するため、変異体の Cu_A サイトのモデリングを組織的に実行した。その結果、 Cu_A サイトの近傍に機能構造単位 Inserted

Modular Structural Element (IMSE) の有無とその IMSE の立体構造の違いが、生物種に依存して存在することを見出した。すなわち IMSE は、Met 残基の置換による影響を、その周囲のタンパク質構造に伝播させるために、IMSE の有無とその立体構造の違いによって、Met 残基の変異体の電子移動速度等が異なると考えられる。これらの理論解析により、先の実験結果における矛盾は、Met 残基のナイーブな影響ではなく、生物種に依存した Cu_A サイト近傍の IMSE の有無とその立体構造によって生じた結果であると考えることができる。

これらの解析結果を元に本研究では、 Cu_A サイトが「機能的な2重構造」を持つことをさらに提案した。すなわち、2つの銅イオンと2つの Cys/His 残基とが配位結合によって形成する平面が、電子伝達機能の役割を形成する「基本構造(platform)」を構成すると共に、他方で Met 残基等は「調節因子(fine-modulator)」として、その電子伝達機能を制御するという描像である。このような機能的2重構造により、各々の生物種が持つそれぞれの環境に適応することが可能となり、最適な効率で酸素分子の還元反応を達成しているものと考えられる。

5) DNA-PU1 complex

本研究ではさらに、我々のハイブリッド QM/MM 計算システムを、タンパク質・DNA 複合体にも応用した。転写因子 PU1 が特異的な DNA 塩基配列に結合した際に、その電子構造にどのような変化がもたらされるのかについて、分子軌道とそのエネルギー準位の変化を組織的に解析した。その結果、PU1 の結合によって溶媒水分子からマスクされる塩基対表面の面積の違いが、塩基の電子構造に大きな影響をもたらすことが明らかになった。こうした仕組みによって、タンパク質は塩基の電子構造を制御していることが初めて分かった。これは今後、ゲノム DNA と転写因子等の相互作用による、遺伝子発現制御機構の構造生物学的な解析などにおいても、基礎的な知見として発展していくものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

Kang, J., Hagiwara, Y., and Tateno, M.: Biological applications of hybrid quantum mechanics / molecular mechanics calculation,

J. Biomed. Biotech., **2012** (2012), 236157, 審査有

DOI:10.1155/2012/236157

Kang, J., Kuroyanagi, S., Akisada, T., Hagiwara, Y., and Tateno, M.: Unidirectional mechanistic valved mechanisms for ammonia transport in GatCAB, *J. Chem. Theory Comput.*, **8** (2012), 649–660, 審査有

DOI:10.1021/ct200387u

Hagiwara, Y., Kang, J., and Tateno, M.: Structural Instability of the Active Site of T1 Lipase Induced by Replacement of Na⁺ with Water Complexed with the Phenylalanine Aromatic Ring, *J. Chem. Theory Comput.*, **7** (2011), 2593–99, 審査有

DOI:10.1021/ct100752y

Kang, J., Kino, H., and Tateno, M.: A theoretical investigation of the functional role of the axial methionine ligand of the Cu_A site in cytochrome c oxidase, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.*, **1807** (2011), 1314–27, 審査有

DOI:10.1016/j.bbabi.2011.06.014

姜志始, 萩原陽介, 館野賢, コンピュータ・シミュレーションによる生体触媒反応機構の研究, 応用物理, 第80巻, 第7号, p.610–14, 2011, 審査有

Nakaki, R., Kang, J., Tateno, M.: A novel *ab initio* identification system of transcriptional regulation motifs in genome DNA sequences based on direct comparison scheme of signal/noise distributions, *Nucleic Acids Res.*, in press, 審査有

Hagiwara, Y., Kino, H., and Tateno, M.: Modulation of electronic structures of bases through DNA recognition of protein: *J. Phys. Cond. Mat.*, **22** (2010), 152101. 審査有

Hagiwara, Y., Field, M.J., Nureki, O., and Tateno, M.: Editing mechanism of aminoacyl-tRNA synthetases operates by a hybrid ribozyme/protein catalyst: *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010), 2751–58. 審査有

DOI: 10.1021/ja9095208

Hagiwara, Y. and Tateno, M.: Recent advances in jointed quantum mechanics and molecular mechanics calculations of biological macromolecules: schemes and applications coupled to *ab initio* calculations: *J. Phys. Cond. Mat.*, **22** (2010), 152101. 審査有

DOI:10.1088/0953-8984/22/41/413101

Hagiwara, Y., Matsumura, M., and Tateno, M.: Functional roles of a structural element involving Na⁺– π interactions in the catalytic site of T1 lipase revealed by molecular dynamics simulations: *J. Am. Chem. Soc.*,

131 (2009), 16697–705. 審査有

DOI: 10.1021/ja903451b

Ohta, T., Hagiwara, Y., Kang, J., (3-person), and Tateno, M.: Evaluation of Electronic and Geometrical Properties of the Blue Copper Site in Fully Solvated Azurin by QM/MM Hybrid Calculations Using a New Interface Program Connecting QM and MM Engine: *J. Comp. Theor. Nanosci.*, **6** (2009), 2648–55. 審査有

DOI: 10.1166/jctn.2009.1329

Hagiwara, Y., Nureki, O., and Tateno, M.: Identification of the nucleophilic factors and the productive complex for the editing reaction by leucyl-tRNA synthetase: *FEBS Letters*, **583** (2009), 1901–08. 審査有

DOI: 10.1016/j.febslet.2009.05.026

Hagiwara, Y., Nureki, O., and Tateno, M.: Structural modelling of the complex of leucyl-tRNA synthetase and mis-aminoacylated tRNA^{Leu}: *FEBS Letters*, **583** (2009) 825–830. 審査有

DOI: 10.1016/j.febslet.2009.01.049

Hagiwara, Y. and Tateno, M.: A novel computational scheme for accurate and efficient evaluation of π – π and π – σ stacking: *J. Phys. Cond. Mat.*, **21** (2009), 064243.

DOI:10.1088/0953-8984/21/24/245103

Tateno, M. and Hagiwara, Y.: Evaluation of stabilization energies in π – π and cation– π interactions involved in biological macromolecules by *ab initio* calculations: *J. Phys. Cond. Mat.*, **21** (2009), 064243. 審査有

DOI:10.1088/0953-8984/21/6/064243

Kang, J., Ohta, T., Hagiwara, Y., (3-person), and Tateno, M.: Electronic and geometric structures of the blue copper site of azurin investigated by QM/MM hybrid calculations: *J. Phys. Cond. Mat.*, **21** (2009), 064235. 審査有

DOI:10.1088/0953-8984/21/6/064235

Hagiwara, Y. and Tateno, M.: QM/MM hybrid calculation of biological macromolecules using new interface program connecting QM and MM engines: *J. Phys. Cond. Mat.*, **21** (2009), 064234. 審査有

DOI:10.1088/0953-8984/21/6/064234

Boero, M., Kang, J., Tokumoto, S., and Tateno, M.: A First-Principle Exploration of Heme a and Heme a₃ of the Bovine Cytochrome c Oxidase in Reduced and Oxidized Charge States: *J. Comp. Theor. Nanosci.*, **6** (2009), 2640–47. 審査有

DOI:10.1166/jctn.2009.1328

〔学会発表〕(計 71 件)
(主たる招待講演)

Tateno, M.: Dynamical catalytic mechanisms of novel hybrid catalyst, BIT's Inaugurate Symposium on Enzymes & Biocatalysis, Dalian, China (Apr, 2011).

舘野 賢, 生体高分子による触媒反応の動力学的機構, 第 38 回生体分子科学討論会, つくば, 2011 年 6 月.

Tateno, M.: Theoretical and computational quantum structural biology for understanding functional mechanisms of biological macromolecular systems, Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, Himeji (Sep, 2011).

舘野 賢, 「“ 生きている ” タンパク質 : スーパーコンピュータで生命を知る」日本生物物理学会・市民公開講座, 姫路, 2011 年 9 月.

Tateno, M., Kang, J., and Nakaki, R., Theoretical and computational quantum structural biology for understanding functional mechanisms of biological macromolecular systems, 第 49 回日本生物物理学会年会, 2011 年 9 月 16 日~9 月 18 日, 兵庫県立大学・姫路書写キャンパス.

舘野 賢, Jiyoung Kang, 萩原 陽介, Martin J. Field, Dynamical rearrangements of electronic structure in editing reaction of LeuRS·valyl-tRNA^{Leu} complex, 第 34 回日本分子生物学会年会, 2011 年 12 月 13 日~12 月 16 日, パシフィコ横浜.

Tateno, M.: Theoretical studies of functional mechanisms of the bovine cytochrome c oxidase: Allosteric cooperativity in soluble, membrane bound hemoproteins and related membrane systems, Bari, Italy (2010).

Tateno, M.: Computational study of catalytic mechanisms of hybrid ribozyme/protein catalyst: BIT's Inaugurate Symposium on Enzymes & Biocatalysis, Shanghai, China (2010).

Tateno, M.: Dynamical reaction mechanisms of hybrid ribozyme/protein catalyst revealed by using ab initio computer simulations: Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, Sendai, Japan (2010).

Tateno, M.: Exploration of mechanisms of proton transfer in cytochrome c oxidase using first principle molecular dynamics simulations: International Workshop on Metalloprotein Functions, Hyogo, Japan (2009).

Tateno, M.: Computational investigations of mechanisms of enzymatic reactions of RNA-binding proteins: Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, Tokushima,

Japan (2009).

〔図書〕(計 4 件)

Jiyoung Kang, Yohsuke Hagiwara, and Masaru Tateno, Recent Applications of Hybrid Ab Initio Quantum Mechanics / Molecular Mechanics Simulations to Biological Macromolecules, In Some Applications of Quantum Mechanics, 359-384, 2012.

Boero, M. and Tateno, M.: Quantum-theoretical approaches to proteins and nucleic acids: In The Oxford Handbook of Nanoscience and Technology, Volume I: Basic Aspects, pp.549-98, Edited by A.V. Narlikar and Y.Y. Fu, Oxford University Press, New York (2010) (ISBN 978-0-19-953304 6).

萩原陽介, 姜 志始, 舘野 賢, 生体反応の量子ハイブリッド分子動力学シミュレーション, 赤井久純, 白井光雲編 「密度汎関数理論の発展とマテリアルデザインへの応用」シュプリンガー・ジャパン, 第 III 部/第 8 章, 327-344, 2011.

舘野 賢: 「ハイブリッド型の新しい酵素反応」, 化学 (化学同人), 65 (4), 75 (2010).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sci.u-hyogo.ac.jp/edu/kenkyuu/base42.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

舘野 賢 (TATENO MASARU)
兵庫県立大学大学院
生命理学研究科・教授
研究者番号 : 40291926

(2) 研究分担者

木野 日織 (KINO HIORI)
独立行政法人物質・材料研究機構
計算科学センター・主任研究員
研究者番号 : 70282605

(3) 連携研究者

濡木 理 (NUREKI OSAMU)
東京大学大学院
理学系研究科・教授
研究者番号 : 10272460