

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20370061

研究課題名（和文） 構造インタラクトームの計算・情報科学による研究

研究課題名（英文） Structural Interactome Studies from Computational and Bioinformatics Approaches

研究代表者

中村 春木 (NAKAMURA HARUKI)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：80134485

研究成果の概要（和文）：蛋白質間相互作用ネットワークを蛋白質の立体構造に基づいて研究する構造インタラクトームにおいて、種々のデータベースを構築し、相互作用部位の同定・解析・予測を情報科学的手法により行って、複合体の構造モデルを構築した。一方、新しいパラダイムである天然変性蛋白質に対して、計算科学により自由エネルギー的に安定な状態を求め、coupled folding and binding を再現しその機構を解析した。

研究成果の概要（英文）：For structural interactome study, which investigates the protein-protein interaction network based on their tertiary structures, we have constructed several different kinds of databases and made informatics analyses by identifying and predicting the interfaces, so that complex structural models have been predicted. In addition, for the intrinsically denatured proteins, we have successfully reproduced and analyzed their coupled folding and binding procedures as the stable states in the free energy landscapes from computational studies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
総計	15,500,000	4,650,000	20,150,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード：生物物理、蛋白質の構造・機能予測、生体分子、プロテオーム、分子動力学、バイオインフォマティクス、データベース

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノム解析およびタンパク 3000 プロジェクト等の構造ゲノム科学によって、生命を構築する単位である遺伝子とその情報の発現体である蛋白質の要素については、それらを数え上げ構造を決定する作業が行われてきた。しかし、これらの結果として膨大な量の遺伝情報と蛋白質の情報が蓄積されつつあるが、一方で、各々の遺伝子と蛋白質が生体内で果たす役割の解明は大きな課題として残されており、次の段階として構造インタラクトーム（網羅的な蛋白質間相互作用を構造

情報として解析・理解すること）として成熟させる必要がでてきた。

一方、生体分子の特徴は、三次元空間における分子構造の特異性に基づく、相互作用におけるパートナー分子の特異的な認識にある、とする構造生物学のパラダイムは、1990年代の後半に、大幅な修正を求められた。それまでほとんど意識されなかった蛋白質構造における天然変性状態（ID: Intrinsically Disordered）が発見され、蛋白質は定まった固有の形を持つものという概念が常に正しいわけではない、ということが多くの実験的、

情報学的解析によって明らかにされた[1]。その機能発現は、従来の蛋白質の分子認識の概念である「鍵と鍵穴」モデルや、その摂動としての「induced fit」を大幅に覆し、パートナー分子に対応して自分自身の形を作る (coupled folding and binding) という驚くべきメカニズムであることが、NMR 実験によって明らかにされた[2]。本基盤研究が開始された直後に、天然変性蛋白質 (IDP) に関する科研費の新学術領域研究も開始されている。

本研究代表者らはまた、IDP には蛋白質間ネットワークにおいて複数の異なる蛋白質と相互作用できるハブ蛋白質が多く、coupled folding and binding のメカニズムを考えて、異なるパートナーに対して、それぞれに応じてフォールドして認識を行うというメカニズムは、そのハブ性をうまく説明できた[3]。さらに、蛋白質分子表面の形状とそこでの物理化学的特性に注目して、予測されたインターフェイス情報から、候補となる部分分子表面同士をドッキングさせる計算法を開発した。この手法を用いて、CAPRI (Critical Assessment of Predicted Interactions) コンテストに参加し、ブラインド・テストによって良好な複合体構造を数々得ていた[4]。一方、単体で構造が定まらないループ構造をモデリングするため、マルチカノニカル分子動力学法(McMD)による計算科学アプローチによって効率的な構造探索を行い、室温における精度の高いカノニカル分布を構築して自由エネルギー地形から安定な多様な構造アンサンブルを得る手法を、研究代表者らは既に開発していた[5, 6]。これらの手法を組み合わせることで、coupled folding and binding の第一原理的な解析・予測が可能であると考えられた。

## 2. 研究の目的

蛋白質の相同性という概念を蛋白質相互作用における相同性という概念に発展させて相互作用部位の同定・解析・予測を情報科学的に行う一方、蛋白質相互作用における新しいパラダイムである天然変性状態による coupled folding and binding のメカニズムに基づく複合体構造の解析・予測を計算科学的に行って、生化学的・生物学的機能を解析・推定する。具体的には下記を実施する。

(1) 蛋白質間の相同相互作用のデータベースを拡張し、特にハブ蛋白質の特徴を抽出し考察する。

(2) 蛋白質複合体の構造情報に基づき、蛋白質分子表面上の相互作用部位を高い精度で特定する。この抽出された相互作用部位の情報を基に、蛋白質とパートナー分子間のド

ッキング・シミュレーション法を開発し、構造情報を加えた相互作用機序の解析と複合体構造予測を行う。

(3) 蛋白質間相互作用による複合体形成において、アポ状態では一定の構造を持っていないと思われる天然変性蛋白質が他の蛋白質と相互作用する場合に起こる coupled folding and binding の解析と予測を McMD 法を用いて開発し、いくつかの蛋白質ペアに対して実施する。特にハブ蛋白質にも適用し、その多様な構造認識メカニズムを明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 蛋白質間の相同相互作用のデータベース *HINTdb* において、蛋白質間のフォールドに類似性が有意に認められるものについてはファミリーのメンバー候補と考えることにし、*HINTdb* に登録される件数を増やした。開発済みの信頼度付の蛋白質機能アノテーションを行う *HitPredict* について、相互作用データを最新のデータを追加して拡充し、信頼度推定の精度も高めた。さらに、ハブ蛋白質については、相互作用ドメイン毎に詳細に構造的特徴を観察し、ハブ的な相互作用機序の構造的原理を考察した。

(2) 蛋白質分子表面上の相互作用部位の特徴を基に、蛋白質間のドッキング・シミュレーション手法を開発し、立体構造情報を加えた蛋白質間相互作用メカニズムの解析と複合体構造予測を行った。ドッキング計算においては、蛋白質ペアを2つの分子表面で記述し、それら分子表面同士のドッキング・シミュレーションを Geometric Hashing 法によって高速に行い、相互作用部位が分子表面形状の面からもエネルギー的にも最も合理的に合致した複合体を網羅的に探索した。静電相互作用、疎水性相互作用、表面形状の相補性の3つの指標を組み合わせ、精度良く正解が選択できる工夫を行った。

(3) 蛋白質間相互作用による複合体形成において、アポ状態では一定の構造を持っていないと思われる IDP が他の蛋白質と相互作用する場合に起こる coupled folding and binding の解析と予測を McMD 法を用いて開発し、いくつかの蛋白質ペアに対して実施した。IDP でない片方の蛋白質の主鎖構造が 300K ~ 700K の温度範囲で保たれるように、主鎖原子間に人工的な距離制限ポテンシャルを加えておき、もう片方の IDP 側は天然変性状態とするため完全に自由なペプチド鎖とし、天然変性状態と折れ畳まった状態の双方の立体構造をとり得るようにした。

#### 4. 研究成果

2008 年度～2010 年度に実施した本科学研究費補助金基盤研究 B「構造インタラクトームの計算・情報科学による研究」において、我々は、(1)蛋白質の相同相互作用データベースの拡充・構築とハブ蛋白質の特徴の抽出、(2)蛋白質間のドッキング・シミュレーション手法の開発と複合体構造予測、(3)McMD 法による **coupled folding and binding** 解析法の開発、を提案し、全ての項目に対して初期の目標を達成する成果をあげることができた。以下にその詳細を述べる。

##### (1) 相同相互作用データベース構築

蛋白質間相互作用データベースは複数存在し、登録されている相互作用は必ずしも整合性が無い。また、ハイスループットな実験情報を利用した相互作用情報は、どの相互作用情報が信頼できるのかを判断するのは必ずしも容易なことではない。そこで我々は、まず信頼性の高い相互作用データベースを構築し、解析する事から始めた。

具体的には、IntAct, BioGRID, HPRD というそれぞれ特徴的で相互作用情報が比較的多いデータベースを選び、蛋白質間相互作用情報を抽出し、UniProt を援用しながら 3 つの異なるデータベースの情報を統合し、相同相互作用の信頼性情報も含めた相互作用データベース *HINTdb* と *HitPredict* の構築を行った。基本的な手法は、我々が独自に開発を行ってきた方法を利用し、今回のプロジェクトで新たにヒトゲノム解析センター内にサーバの構築を行った。このサーバの構築は、単なる移植ではなく、より大規模な運用に耐えられるように内部構成を全面的に見直すと共に **Network** 描写を加えるなど大幅な拡張を行った。その結果、最終的には 9 つの生物種において 176,983 相互作用と 116,198 の信頼性の高い相互作用を同定することができた。結果は *HitPredict* (<http://hintdb.hgc.jp/http/>)として公開し、また論文として発表した[7]。さらに、この信頼できる蛋白質間相互作用情報のみをデータベースから抽出し、多数の他の蛋白質と複合体を形成するハブ蛋白質の特徴を調べた。その結果、ハブ蛋白質がハブでない蛋白質と比較して、より多くのドメイン構造を有する傾向および天然変性領域を有する傾向が顕著に見られることを発見した[8, 9]。一方、同定された相互作用から、ヒトを対象としたネットワーク (4111 蛋白質、8204 相互作用) を利用して以下の解析を進めた。蛋白質間相互作用ネットワークは重要な情報ではあるが、静的なネットワークである。しかし、実際の生体内での蛋白質間相互作用

は時間と共に会合・分離を繰り返す動的な相互作用ネットワークであり、現在の蛋白質間相互作用ネットワークには時間の情報が欠けているという大きな問題がある。すべての蛋白質に対して分子動力学シミュレーションを行って動的な情報を加えることが出来ればよいが、計算量の観点から現実的でない。そこで我々は、近年急激な勢いで増えている DNA マイクロアレイを利用して部分的に時間情報を補うことを試みた。

具体的には、ヒトを対象を絞り、2009 年 4 月時点で NCBI に登録されていたヒトの発現量データ 18,800 実験を利用し、各遺伝子間の共発現度合いを定量化して、共発現のパターンとハブおよび **Disorder** 傾向の関係を調べた。その際、多くの先行研究が行っているように単純に相関係数 (**correlation**) を使うと、少数のサンプルの影響で見かけの相関係数が高くなる問題がある。そこで我々は、最初に全発現量の主成分解析を行い、寄与率の大きな主成分の影響を取り除いた際の相関係数の変化 (安定性: **stability**) を計算しする事で、時間情報を引き出すことを試みた。**stability** が高い相互作用程、より多くの異なる環境で共発現していると考えられる。

まず、ハブ蛋白質と相互作用している蛋白質の平均共発現度と **Disorder** の関係を調べたところ、図 1 に示す結果を得た。この図から、**Disorder** を多く持つハブ蛋白質は全体として相関係数が低い蛋白質と相互作用するが、その **stability** は高い傾向があった。

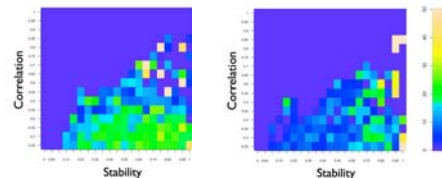


図 1 : ハブ蛋白質の Disorder 残基の割合 (色) と Correlation, Stability の関係

図 2 : disorder 蛋白質同士の相互作用を持つ蛋白質の分布

この傾向をより詳しく見るために、Disorder 残基を 30%以上含む蛋白質 (**disorder protein**) とそうでない蛋白質 (**ordered protein**) に分けて同じように相関係数とその安定性を調べた結果、disorder 蛋白質同士の相互作用では共発現度では高いものも低いものも存在するが、**stability** では高い値を持つ事が必要な事がわかる (図 2)。これは、共発現の制御は厳密である必要はないが、多くの異なる状態で共発現が必要であることがわかり、disorder 蛋白質同士の相互作用の特異性が、共発現により実現されていることをうかが

わせる興味深い結果である。現在、他の解析結果も含め論文を準備中である。

## (2) 蛋白質ドッキング手法の開発

本プロジェクトでは、蛋白質の分子表面形状を比較し、**geometric hashing** の手法を用いて極めて高速に蛋白質複合体候補を多数構築するアルゴリズムを開発し、可能な複合体構造の網羅的な発生を可能とした。その結果、探索可能な複合体が飛躍的に増大し、後で述べる予測精度の向上を果たすことができた。

一方、より多くの複合体構造を探索する事が出来るようになった結果、複合体構造の適格性を評価する関数の改良も必要になった。以前は、形状の相補性と進化的な保存度を利用したが、より多くの候補複合体構造からより良い複合体構造を選別するためには、物理化学的な特徴を考慮する必要が出てきた。そこで、静電ポテンシャルと疎水性度に関しても相補性を評価する評価関数を開発した。しかし、蛋白質間の相互作用機序が多様であることに基づき、物性の相補性に依りて4つのクラスターに分類し、それぞれで最適になるスコア関数の開発を行った。具体的には、物性毎に、分子表面の対応する部分が相補的（例えば静電ポテンシャルなら+と-）である表面の割合を計算し、それぞれの物性の相補性度とした。それら物性毎の相補性度に重みパラメータを設定し、重みを蛋白質毎に学習する事で、各蛋白質に最適な重みを決めた。それらの最適な重みをグループ化して、最終的には4組の重みパラメータに基づく、4つの評価関数を得た。

上記の複合体構造の高速発生手法と新しいスコア関数を、蛋白質複合体予測コンテスト CAPRI に参加して適用した結果、Target 40~43 に連続してトップクラスの予測精度を達成した。特に、Target43 では、David Baker らのグループが人工的に合成した蛋白質を含む難しい問題であったが、複数の評価関数を用いるというアプローチが非常にうまく機能し、良い結果を出すことができた。現在、Baker らと共著での論文を投稿準備中である。

## (3) McMD 法による coupled folding and binding 解析法の開発

### ① マルチカノニカル分子動力学 (McMD) 法の改良と蛋白質構造の自由エネルギー地形

我々が独自に開発してきた McMD 法[5]では、あらゆる水分子のモデルと蛋白質の全原子モデルを用いて、蛋白質構造に対する正確な自由エネルギー地形を描くことが可能である。初期には、2~3 残基程度のペプチド程度のみが計算可能であったが、複数の独立のシミュレーションをある条件の下でつなげ

る等の新たなアルゴリズムの工夫[10, 11]によって、50 残基を超える蛋白質に対しても、あらゆる水中での自由エネルギー地形を描くことに成功した。実際、ヒト由来の多機能 tRNA 合成酵素 EPRS-R1 の二つの活性部位の間に位置する 57 残基の部分構造は NMR によって構造決定されており (PDB ID: 1FYJ)、二つの  $\alpha$  ヘリックスによるバンドル構造をしている。この EPRS-R1 を対象として自由エネルギー地形を描き、自由エネルギーの安定性と立体構造とを議論した[12]。

まず、このペプチドを充分伸びた状態として初期構造を構築し、その後 1000K の高温下での分子動力学計算によって水中での **unfolded** 構造とした。この構造を初期構造として、McMD 計算を行い、のべ時間 1,536 ns (=256 x 6 ns) の構造サンプリング用 McMD 計算を行った。構造は 10 ps ごとの一つ出力され、計 1,536,000 個の構造をサンプルして解析を行った。この構造集合から re-weighting 法によって 300K における構造アンサンブルを得た後、20 個の構造クラスターに分けた。全構造数に対する上位 3 位までのサイズが大きいクラスターに含まれる構造数の割合はそれぞれ、34、17、13 % であった。クラスターの大きさは、そのクラスターの自由エネルギーの低さ (すなわち安定さ) に対応するが、これらの自由エネルギー的に安定なクラスターは、得られた 300 K アンサンブルの構造の中では、天然構造に近い構造であった。実際、各クラスターのコア領域の平均 RMSD と Q 値の解析から、クラスター1 の構造が、300 K の構造アンサンブルの中で最も天然構造に近い構造クラスターであった。さらに、各クラスターの構造が EPRS-R1 の NMR 実験情報をどれだけ再現しているかを確認した。EPRS-R1 のコア領域で観測された 173 ペアの NOE 距離の再現率について解析を行ったところ、自由エネルギーが最も低いクラスターが、NOE 距離再現率の面においても最も天然構造に近いことが示された[12]。

### ② CREB の CBP 蛋白質との複合化

転写因子である cAMP 応答配列結合蛋白質 CREB のリン酸化された pKID ドメインは、溶液中では変性状態であるが、CREB の転写共役因子である CREB 結合蛋白質の KIX ドメインと結合するとヘリックス構造に折り畳まれる。単体では溶液中で変性状態となるが、相手の蛋白質と結合することによって折り畳まれるこの現象は、**coupled folding and binding** と呼ばれる。上記した McMD シミュレーションのプログラムを利用し、これら 2 つの蛋白質複合体の系に対し、この結合とカ

ップルした折り畳み過程を、水を厳密に計算に取り込みつつ全原子モデルを使い計算を行った。

まず、KIXドメインとpKIDの二つの蛋白質を含む全原子モデルを組み立て、pKIDがフリーな場合と、KIXドメイン存在下の双方において、リアルな水分子モデルを含む環境でのMcMD計算を実施した。315 Kにおけるそれぞれの構造アンサンブルを構築したところ、pKIDは、KIXドメイン非存在下においても、N末側の10残基 $\alpha A$ は $\alpha$ -ヘリックスをとりやすく、残りのC末側の12残基ほどの $\alpha B$ は $\alpha$ -ヘリックスを形成しにくいことが明らかになった。KIX存在下においては、構造アンサンブルをクラスター解析したところ、 $\alpha B$ はNMR複合体構造と同じ相互作用部位に結合した場合、高いヘリックス形成率を示す一方、 $\alpha A$ はNMR複合体構造と同じ相互作用部位に結合する立体構造が得られなかった。このことから、 $\alpha B$ は $\alpha A$ に比べて強く、KIXドメインとの結合に共役してフォールディングを示すことが示唆された。また、KIXドメインは骨髄性リンパ性白血病蛋白質 (MLL) の転写活性化ドメイン(TAD)やその他c-Myb蛋白質も結合するというハブ的な性質を持つことが知られているが、pKIDの計算構造アンサンブルにはMLL-TADの結合部位を使う複合体構造が存在しており、KIXドメインが複数のIDPを結合する機構を持つことが示唆された[13]。

### ③NRSFのSin3蛋白質との複合化

神経特異的転写制御因子NRSF/RESTは、コリプレッサー Sin3との結合時にヘリックス構造をとり、遊離状態では天然変性状態となる典型的な天然変性蛋白質である。この系に対するMcMD計算の結果、600KではNRSFはSin3と遊離しているが、300 KではSin3の結合部位に結合し、NMRによって観測された複合体構造と類似の $\alpha$ -ヘリックスを形成している現象が観測された。一方、フリーなNRSFのフラグメントは、様々なランダムコイル状の構造を持っていることが判明した。前述のpKIDとKIXドメインの結合では、KIXドメインの表面にあるごく浅いくぼみにpKIDが結合し折れ畳まれる。一方、NRSFはSin3の深い結合サイトにきっちりとはまり込む。今回の結果、はまり込む過程でNRSFは様々な立体構造を取っていた。このことは、coupled folding and bindingの複雑さは形成される複合体構造に依存することを示している。

以上、天然変性蛋白質であるCREBのpKIDドメインと神経特異的転写制御因子NRSFについてのMcMD計算結果において、どちらの系に対しても coupled folding and binding を観

測することができた。結合過程の詳細な解析により、(i) あらかじめ結合状態と類似の構造がフリーの状態においても少量ではあるものの準備されており結合状態ではその構造の頻度が急増するという population shift と、(ii) 結合の後に複合体という環境下で folding が起きる induced folding の、2つのメカニズムが双方とも存在する、という結論を得た。

### 【参考文献】

- [1] 西村善文・中村春木, 蛋白質核酸酵素 **52**, 937-942 (2007)
- [2] H. J. Dyson, P. E. Wright, *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* **6**, 197-208 (2005)
- [3] A. Patil, H. Nakamura, *FEBS Lett.*, **580**, 2041-2045 (2006)
- [4] J. Janin, S. Wodak, *Structure*, **15**, 755-759 (2007); (CAPRI, <http://www.ebi.ac.uk/msd-srv/capri/>)
- [5] N. Nakajima, H. Nakamura, A. Kidera, *J. Phys. Chem. B* **101**, 817-824 (1997)
- [6] Y. S. Watanabe, Y. Fukunishi, H. Nakamura, *BIOPHYSICS* **2**, 1-12 (2006)
- [7] A. Patil, K. Nakai, H. Nakamura, *Nucl. Acids Res.* **39**, D744-D749 (2011)
- [8] A. Patil, K. Kinoshita, H. Nakamura, *Protein Science* **19**, 1461-1468 (2010)
- [9] A. Patil, K. Kinoshita, H. Nakamura, *Int. J. Mol. Sci.* **11**, 1930-1943 (2010)
- [10] J. Higo, N. Kamiya, T. Sugihara, Y. Yonezawa, H. Nakamura, *Chem. Phys. Lett.* **473**, 326-329 (2009)
- [11] J. Ikebe, K. Umezawa, N. Kamiya, T. Sugihara, Y. Yonezawa, Y. Takano, H. Nakamura, J. Higo, *J. Comput. Chem.* **32**, 1286-1297 (2011)
- [12] J. Ikebe, D. M. Standley, H. Nakamura, J. Higo, *Protein Science* **20**, 187-196 (2011)
- [13] K. Umezawa, J. Ikebe, H. Nakamura, J. Higo, *Biophys. J.* **98**, 257a (2010)

### 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 15 件)

- ①J. Ikebe, K. Umezawa, N. Kamiya, T. Sugihara, Y. Yonezawa, Y. Takano, H. Nakamura, J. Higo, Theory for trivial trajectory parallelization of multicanonical molecular dynamics and application to a polypeptide in water. *J. Comput. Chem.* **32**, 1286-1297 (2011) 査読有
- ②M. Shirota, T. Ishida, K. Kinoshita, Absolute quality evaluation of protein model structures using statistical potentials with respect to the native and reference states. *PROTEINS* **79**, 1550-1563 (2011) 査読有
- ③A. Patil, K. Nakai, H. Nakamura, HitPredict: a database of quality assessed protein-protein interactions in 9 species. *Nucl. Acids Res* **39**,

D744-D749 (2011) 査読有

④T. Obayashi, K. Kinoshita, COXPRESdb: a database to compare gene coexpression in seven model animals. *Nucl. Acids Res.* **39**, D1016-D1022 (2011) 査読有

⑤J. Ikebe, D. M. Standley, H. Nakamura, J. Higo, Ab initio simulation of a 57-residue protein in explicit solvent reproduces the native conformation in the lowest free-energy cluster. *Protein Science* **20**, 187-196 (2011) 査読有

⑥A. Patil, K. Kinoshita, H. Nakamura, Domain distribution and intrinsic disorder in hubs in the human protein-protein interaction network. *Protein Science* **19**, 1461-1468 (2010) 査読有

⑦A. R. Kinjo, H. Nakamura, Geometric similarities of protein-protein interfaces at atomic resolution are only observed within homologous families: An exhaustive structural classification study. *J. Mol. Biol.* **399**, 526-540 (2010) 査読有

⑧A. Patil, K. Kinoshita, H. Nakamura, Structural properties of hubs in protein-protein interaction networks. *Int. J. Mol. Sci.* **11**, 1930-1943 (2010) 査読有

⑨Y. Tsuchiya, E. Kanamori, H. Nakamura, K. Kinoshita, Classification of heterodimer interfaces using docking models and construction of scoring functions for the complex structure prediction. *Adv. Appl. Bioinfo. Chem.* **2**, 79-10 (2009) 査読有

⑩T. Obayashi, S. Hayashi, M. Saeki, H. Ohta, K. Kinoshita, ATTED-II provides coexpressed gene networks for Arabidopsis. *Nucl. Acids Res.* **37**, D987-D991 (2009) 査読有

⑪Y. Tsuchiya, H. Nakamura, K. Kinoshita, Discrimination between biological interfaces and crystal-packing contacts. *Comput. Biol. Chem.* **1**, 99-113 (2008) 査読有

[学会発表] (計 32 件)

①M. Shiota, K. Kasahara, Y. Tsuchiya, K. Kinoshita, Application of distance dependent statistical pair potentials of protein folding to the evaluation of protein-protein interaction: Commonalities and differences between folding and docking. MPI 2010, 2010.10.28-30, Lawrence (USA)

②中村春木、大量データと大規模計算機による蛋白質の構造・機能解析、日本蛋白質科学会、2010.6.16、札幌コンベンションセンター

③ H. Nakamura, Bioinformatics and computational approaches to structural features in protein interactions for *in-silico* drug development. The 1st international conference on frontiers of regenerative medicine and biomedical science. 2010.5.14, Jinan University, Guangzhou (China)

④M. Shiota, T. Ishida, K. Kinoshita, Relationship between physics and information science in statistical potentials of protein structures. AYRCOB 2010, 2010.3.10-12, Tainan (Taiwan)

⑤H. Nakamura, Protein functional annotation from pattern recognition for 3D structures. Pattern Recognition in Bioinformatics 2008, 2008.10.15, Novotel St Kilda, Melbourne (Australia)

[図書] (計 3 件)

①神谷成敏・肥後順一・福西快文・中村春木、共立出版、タンパク質計算科学(2009) 251 ページ

②中村春木、化学同人、やさしい原理からはいえるタンパク質科学実験法：タンパク質のはたらきを知る-分子機能と生体作用- (長谷・高尾・高木編) 第7章「タンパク質のデータベースとインフォマティクス」(2009) 135-165.

③K. Kinoshita, H. Kono, K. Yura, Wiley & Sons, Prediction of molecular interactions from 3D-structures: from small ligands to large protein complexes, Janusz Bujnicki ed. (2008) 159-186.

[その他]

ホームページ:

HINTdb (<http://hintdb.hgc.jp/hint/>)

HitPredict (<http://hintdb.hgc.jp/hit/>)

COXPRESdb (<http://coxpresdb.jp/>)

ATTED-II (<http://atted.jp/>)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

中村 春木 (NAKAMURA HARUKI)  
大阪大学・蛋白質研究所・教授  
研究者番号：80134485

### (2)研究分担者

木下 賢吾 (KINOSHITA KENGO)  
東北大学大学院・情報科学研究科・教授  
研究者番号：60332293

### (3)連携研究者

肥後 順一 (HIGO JUNICHI)  
大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員  
(客員教授)  
研究者番号：80265719

### (4)連携研究者

神谷 成敏 (KAMIYA NARUTOSHI)  
大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員  
(客員准教授)  
研究者番号：80420462