

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25440070

研究課題名(和文) 結合自由エネルギーを評価関数としたタンパク質複合体構造予測法の開発

研究課題名(英文) Development of a complex structure prediction method between proteins using binding free-energy as a scoring function

研究代表者

神谷 成敏 (Kamiya, Narutoshi)

国立研究開発法人理化学研究所・計算科学研究機構・研究員

研究者番号：80420462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗原抗体などのタンパク質-タンパク質複合体の構造や親和性を高速かつ高精度で予測する計算方法を開発した。本法は、ラフ・ドッキングによるデコイ生成と、分子動力学シミュレーションにより得られる結合自由エネルギーを評価関数としたデコイのランキングから成る。PPAR_γ に本法を適用したところ、リガンドはR288を経由して解離することが明らかになった。ヘマグルチニン-抗体や、アデノシン受容体-抗体をGB/SAスコアでランキングしたところ、天然構造に近いデコイが上位に入り、非常に良好な結果が得られた。ヘマグルチニン-抗体の結合自由エネルギーはGB/SA法に比べて実験値を良く再現することが確認できた。

研究成果の概要(英文)：A computational method that can predict both the complex structure and the affinity between proteins such as antigen-antibody with high speed and accuracy has been developed. This method is composed of decoy generation by rough docking, followed by ranking of the decoys using the free-energy obtained from molecular dynamics simulation as a scoring function. We applied this method to PPAR_γ, which revealed that as the ligand dissociates, it passes near R288. Decoy sets of hemagglutinin-antibody and adenosine receptor-antibody were ranked by GB/SA scoring, where the near-native decoy was ranked within top 2. The binding free-energy calculation of hemagglutinin-antibody reproduced the experimental value better in comparison with the GB/SA method.

研究分野：生物物理

キーワード：自由エネルギー 分子動力学シミュレーション 抗原抗体

1. 研究開始当初の背景

これまで、タンパク質の立体構造に基づく創薬 (Structure Based Drug Design, SBDD) により、立体構造既知のタンパク質を標的としたインシリコ創薬が行われ、治療薬が製品化され始めた。SBDD では、ターゲットタンパク質と薬剤の候補となる低分子リガンドを対象とされており、抗原-抗体等のタンパク質-タンパク質への応用は成されていない。

タンパク質-タンパク質の複合体構造予測は、Surfit [E. Kanamori et al. *Proteins* (2007) 69, 832-838] 等の Web サービスやプログラムが公開されている。これらは、(1) 大量の複合体構造 (以後、デコイと記す。) の発生、(2) 経験的なスコアによるデコイのランキングで複合体構造を予測する。この手法には、以下の問題点がある。1では、ほとんどの場合タンパク質を剛体として取り扱うため、複合体形成時にアミノ酸主鎖の大きな構造変化がある場合は、天然の複合体構造に近いデコイを発生させることは極めて困難である。2では、静電相互作用や溶媒和エネルギー、形状の一致度等の経験的なパラメータをスコアとしてランキングするため、1で天然構造に近いデコイを発生できたとしても、必ずしもその構造が上位にくるとは限らない。以上から、SBDD をタンパク質-タンパク質間に展開するためには、その基盤技術であるドッキング法の精度の向上が必須である。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、タンパク質-タンパク質複合体の構造や親和性を高速かつ高精度で予測する計算方法を開発することである。Surfit を用いてタンパク質-タンパク質ドッキングを行い、デコイを求める。最後に、Random Acceleration Molecular Dynamics 法 [S.K. Luedemann et al. *J. Mol. Biol.* (2000) 303, 797-811] (RAMD 法) をタンパク質-タンパク質系に適用し、得られた各デコイの結合自由エネルギーからデコイのランキングを行う。本法の性能評価として、複数の抗原-抗体ペアに対して適用する。本法から得られた抗体の構造アンサンブルと抗原間の結合自由エネルギーから、抗体の分子認識過程における構造変化や構造安定性を解析し、抗体の作用機序を原子レベルで理解する。

本研究課題は、プログラム開発とそのプログラムを使った応用研究に分けられる。

プログラム開発では、RAMD 法を代表者らが開発してきた分子動力学シミュレーションプログラム、presto ver. 3 [K. Morikami et al. (1992) *Comput. Chem.* 16, 243-248] に実装する。これと並行して、近年注目されている GPGPU を用いた超並列計算を導入するため、分子動力学シミュレーションにおいて律速となる静電相互作用計算部分を GPGPU 用書き換える。実装がうまくいけば従来のプログラムの 10 倍オーダーの高速化が期待で

きる。

本研究課題により構築したプログラムを使った応用研究では、抗原と抗体 (薬剤またはその候補) のドッキング計算による複合体構造予測を行い、本研究から予測された複合体構造と実験で得られた構造を比較することで本法の性能を評価すると共に、RAMD 法による結合自由エネルギーの計算精度について検討する。ドッキングの対象としては、ドラッグターゲットとして注目されているタンパク質、インフルエンザウイルスの球状タンパク質ヘマグルチニン-ヒト抗体や、パーキンソン病の標的である膜タンパク質アデノシン A2a 受容体-モノクローナル抗体を用いる。インフルエンザウイルスの作用薬は、これまでノイラミニダーゼを標的にしてきたが、結合部位の変異による薬剤抵抗性が報告されており、必ずしも万能な治療薬であるとは言えない。近年、ヘマグルチニンのアミノ酸配列が高度に保存された領域に結合する抗体が見つかり注目を集めている [C. Dreyfus et al. (2012) *Science* 337, 1343-1348]。アデノシン A2a 受容体は、近年、アゴニストの結合による活性化型の構造に結合し、活性を阻害する抗体が得られている [T. Hino et al. (2012) *Nature* 482, 237-240]。これらの抗原-抗体の複合体構造は明らかになっているが、作用機序は未解明である。そこで、本研究から得られた抗体の分子認識機構を比較することで、分子認識過程における水分子や脂質分子の影響を議論し、抗体の作用機序を原子レベルで理解する。

3. 研究の方法

RAMD 法は、指定した分子鎖 (例えば、リガンドや抗原) の重心に一定の大きさのランダム力がかかることで、指定した分子鎖の動きを加速する方法である。RAMD 法では、分子鎖に力をかけ続けるので、系が不自然な力によって崩壊する懸念がある。スムーズに系をある状態から別の状態 (例えば、結合状態から解離状態) に緩和させるため、RAMD と通常の MD による平衡化計算の繰り返しシミュレーション、RAMD-MD シミュレーションを実装した。RAMD 法のパラメータには、1周期の RAMD のステップ数 (N_{RAMD})、同 MD のステップ数 (N_{MD})、分子を引っ張る力の強さと方向 (R_i)、1周期の RAMD で分子鎖が移動する距離 (R_{min}) がある。RAMD シミュレーション中に、次の判定を行う。

1周期で分子鎖が R_{min} 以上動いた場合次の周期で分子鎖を引っ張る方向を継続し、1周期で分子鎖が R_{min} 以下しか動かない場合次の周期で分子鎖を引っ張る方向を変える。こうすることで、通常の MD シミュレーションと比べてより効率的に状態間遷移を引き起こすことが可能となる。

RAMD 法の実装と並行して、GPGPU に互換性のあるように静電相互作用計算部分の書き換えを行い、分子動力学シミュレーションの高速化を行った。代表者らは、Particle Mesh

Ewald 法に匹敵する高精度な静電相互作用計算法(zero-dipole 法) [I. Fukuda et al. (2012) J. Chem. Phys. 137, 054314]を開発した。本法は、カットオフ法をベースとするため、高い並列効率を有する。zero-dipole 法を GPGPU 環境に移植することで、従来のプログラムの高速化が期待できる。

RAMD が正しく実装されたかどうかを検証するために、タンパク質-タンパク質の複合体の計算を行う前段階として、タンパク質-低分子複合体の計算を実施した。計算対象として、代表者らがこれまで行ってきた核内受容体 PPAR を用いた。リガンドにランダム力のバイアスをかけることで、結合状態から解離状態へのシミュレーションを行い解離経路が求まる。複数の RAMD シミュレーションを実施し、解離経路が収束するか否かを確認する。ランダム力の大きさを最適な値に設定すれば、解離経路に規則性が見いだされることが期待される。

タンパク質-タンパク質の複合体構造予測の計算対象として、ドラッグターゲットとして注目されている、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンと抗体を用いた。抗原と抗体をタンパク質-タンパク質ドッキングプログラム Surfit によりドッキングする。Surfit では、両者のタンパク質の分子表面を探索して、デコイを生成する。前ページに記したように、抗体は抗原認識部位が抗原とのインターフェースになるので、抗体の分子表面探索領域を抗原認識部位に限定する。こうすることで、計算時間や出力データの解析が大幅に軽減できる。

ヘマグルチニン-抗体間ドッキングで得られたデコイに対して RAMD 法を適用し、結合自由エネルギーを求めてランキングする。最終的に得られるデコイの数は、ドッキング前に発生させる抗体のアンサンブル数にも依存するが、仮に 1000 個の構造から成るアンサンブルを作成し、各抗体と抗原のドッキング時に 100 個のデコイを発生させたとすると、最終的には十万個のデコイが得られることになる。全てのデコイに対して RAMD 法による分子動力学シミュレーションを実施することは大変困難であるため、粗いスコアを導入して十万個のデコイをランキングし、優先順位をつける必要がある。抗体と低分子の相互作用に関する研究において Generalized Born/Surface Area (GB/SA) 法によるスコアが有効という報告例があり [R. Kadirvelraj et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 8149-8154]、また、GB/SA 法による計算時間は 1 週間程度と比較的軽い計算であるため、粗いスコアとして GB/SA を採用した。次に、優先順位の高いデコイ順(10 位程度まで)に RAMD 法により結合自由エネルギーを求めるためのシミュレーションを実施した。最後に、得られた結合自由エネルギー順にランキング後、天然構造、または、天然構造に近い構造の順位により、本研究課題の方法論の

有効性を検証した。

アデノシン A2a 受容体と抗体の系においても、ヘマグルチニンで実施した一連のドッキング、ランキングを実施し、本申請の方法論の有効性を検証した。

4. 研究成果

タンパク質-タンパク質複合体の解離経路や結合自由エネルギーを効率的に求める方法を開発するために、RAMD 法を分子動力学シミュレーションプログラム presto ver. 3 [K. Morikami et al. (1992) Comput. Chem. 16, 243-248]に実装した。RAMD 法のために、分子動力学シミュレーション中に指定した分子鎖の重心にランダム力を発生し重心の位置とその分子鎖にかかる力をモニターするようにカノニカル分子動力学計算部分を書き換え、正常に動作することを確認した。

分子動力学シミュレーションプログラム presto ver. 3 には、静電相互の計算法の一つであり、代表者らが開発してきた zero dipole summation 法(以後、ZD 法と略す。)が実装されている。代表者らは DNA や膜タンパクの分子動力学シミュレーションに ZD 法を適用し [T. Arakawa et al. (2013) PLoS ONE 8, e76606; N. Kamiya et al. (2013) Chem. Phys. Lett. 568-569, 26-32]、ZD 法が分子動力学シミュレーションでよく使われている Particle Mesh Ewald 法と同等な計算精度を有することを確認した。ZD 法はカットオフ法をベースとする方法であるので、高い並列効率が期待される。そこで、代表者らは汎用のグラフィックボード (GPU) を利用して ZD 法による静電相互作用計算を実行する機能を持つ新規プログラム psygene-G を開発した [T. Mashimo et al. (2013) J. Chem. Theo. Comput. 9, 5599-5609]。分子動力学計算プログラム psygene-G は、GPU による超並列化の機能だけでなく、空間分割法の機能を有しているため、従来のプログラムで計算する場合に比べて分子動力学シミュレーションを最大で約 100 倍高速化することに成功した。

RAMD 法によるシミュレーションを高速化するため、psygene-G に RAMD 法の機能を実装し、このプログラムを用いて核内受容体 PPAR と天然リガンド類似体 C8-BODIPY のシミュレーションを実施した。RAMD 法のパラメータとして、C8-BODIPY にランダム力を加える、 N_{RAND} と N_{MD} を何れも 50 MD ステップ、 R_{min} を 0.01 Å、シミュレーションの数を 96、1 本あたりのシミュレーションの最大の長さを 1 ns とした。ここで、リガンドが解離して PPAR から十分に離れた際には、シミュレーションを止めることとする。RAMD 法における最も重要なパラメータである、分子を引っ張るランダム力の強さについては、50 kcal/mol Å から始めて、段階的に下げていき、1 ns の間に約 10 % のトラジェクトリで解離が観察された条件 18 kcal/mol Å を最終的に採用した。

RAMD シミュレーションから 12 個の解離ト

ラジエクトリが得られた。リガンドの重心のトラジエクトリを解析したところ、全てのトラジエクトリにおいて Arg288 を通ることがわかった。トラジエクトリが収束していることから、RAMD 法の実装と実施が正しく行われたことが示された。Arg288 の変異体 R288H は大腸ガンに関わると報告されており [P. Sarraf et al. (1999) Mol. Cell 3, 799-804]、変異によりリガンド結合に影響を与えるものと考えられる。変異によりリガンド結合のアフィニティがどう変わるかを予測するために、野生株と R288H 変異体のリガンド結合自由エネルギー計算を行った。シミュレーションから得られた結合自由エネルギーは、約 -38 kcal/mol となり実験値 (-7.74 kcal/mol) を過大評価していた。理由としては、リガンドは PPAR のポケットの内部に埋まるような形で結合しており、リガンド解離時にタンパク質との間に過度な力がかかったためであると考えられる。一方 R288H 変異体では、結合自由エネルギーが約 -4 kcal/mol となり、野生株に比べて大幅な親和性の低下が認められた。これは、ヒスチジン置換によるポケットの形状や電荷分布の変化によるものであると考えられる。以上から、PPAR のリガンド認識に関して、Arg288 が門番のような役割をすることが明らかになった。

インフルエンザウイルスのヘマグルチニンとヒト・モノクローナル抗体の Surfit プログラムを用いた分子表面探索によるドッキング計算を行い、100個のデコイを作成した。第2位のドッキングスコアのデコイが天然の複合体構造に最も近い複合体構造となり (root-mean-square deviation, rmsd < 3) 良好な予測結果が得られた (Table I)。

Table I. Ranking of decoys obtained from docking between human antibody and hemagglutinin using the Surfit program, rmsd with reference to the native complex structure (PDB ID: 4fqi), and G obtained from the GB/SA method.

Ranking	Surfit score	rmsd ()	G (kcal/mol)
1	1.000000	68.4	-60.5
2	0.999995	2.96	-65.6
3	0.999975	61.6	-27.8
4	0.999970	83.0	-29.6
5	0.999960	62.0	-52.6
6	0.999945	88.4	-39.4
7	0.999940	78.6	-71.9
8	0.999925	46.0	-36.0
9	0.999920	81.6	-36.4
10	0.999915	75.8	-32.8

次に、ヘマグルチニンとヒト・モノクローナル抗体のドッキング計算から得られた上位100個のデコイを Generalized Born/Surface Area (GB/SA) 法から得られる抗原-抗体間の相互作用エネルギー (G) に

より再ランキングした。天然構造に最も近い構造が第2位となり、高い予測精度が得られたものの、Surfit scoreの序列と同一となり、精度の向上は得られなかった。スコアの絶対値を比較したところ、Surfit scoreが1位から10位の間で縮退しているのに対して、GB/SA 法から得られる抗原-抗体間の相互作用エネルギーは1位から3位までとそれ以外に分離されていた。従って、GB/SA 法から得られる抗原-抗体間の相互作用エネルギーは、天然の構造と非天然の構造をより良く判別する良好な結果が得られた。

アデノシン A2a 受容体と抗体の Surfit プログラムを用いた分子表面探索によるドッキング計算を行い、100個のデコイを作成した。第6位のドッキングスコアのデコイが天然の複合体構造に最も近い複合体構造となり (rmsd = 2.6) 良好な予測結果が得られた (Table II)。

Table II. Ranking of decoys obtained from docking between mouse monoclonal antibody and A2a adenosine using the Surfit program, rmsd with reference to the native complex structure (PDB ID: 3vg9), and G obtained from the GB/SA method.

Ranking	Surfit score	rmsd ()	G (kcal/mol)
1	0.999994	50.3	-58.3
2	0.999994	58.2	-58.1
3	0.999982	34.8	-46.6
4	0.999976	11.8	-105.1
5	0.999970	27.0	-77.2
6	0.999970	2.6	-115.2
7	0.999957	25.0	-49.9
8	0.999939	43.4	-70.9
9	0.999927	51.1	-50.8
10	0.999921	42.1	-27.7

次に、アデノシン A2a 受容体と抗体のドッキング計算から得られた上位100個のデコイを GB/SA 法から得られる抗原-抗体間の相互作用エネルギーにより再ランキングした。天然構造に最も近い構造が第1位となり、非常に高い予測精度が得られた。スコアの絶対値を比較したところ、Surfit scoreが1位から10位の間で縮退しているのに対して、GB/SA 法から得られる抗原-抗体間の相互作用エネルギーは1位と2位の間、2位と3位の間が良く分離されていた。従って、GB/SA 法から得られる抗原-抗体間の相互作用エネルギーは、天然の構造と非天然の構造をより良く判別する良好な結果が得られた。

ヘマグルチニンとヒト・モノクローナル抗体の結合自由エネルギーを求めるために抗体の解離経路を求めた。X 線構造を初期構造としたシミュレーションより得られた経路と天然構造に近い予測構造 (ランキング2位) を初期構造として得られた経路は、良く一致していた。次に、これらの経路に沿った

経路積分を行い、自由エネルギープロファイルを得た。実験から得られた自由エネルギーが-12.4 kcal/molであるのに対し、X線構造を初期構造としたシミュレーションより得られた結合自由エネルギーは-24 kcal/mol、X線構造に近い予測構造を初期構造としたシミュレーションより得られた結合自由エネルギーは-21 kcal/molとなった(Fig. 1)。シミュレーションから得られた結合自由エネルギーは実験値とは異なるものの、GB/SA法から得られたランキング2位の構造の結合自由エネルギー(-65.6 kcal/mol)に比べて実験値と良く一致していた。また、類似した構造を初期構造として得られた結合自由エネルギーは良く一致していた。以上から、本研究で開発した自由エネルギー計算法は、GB/SA法に比べて実験値を良く再現することが確認できた。

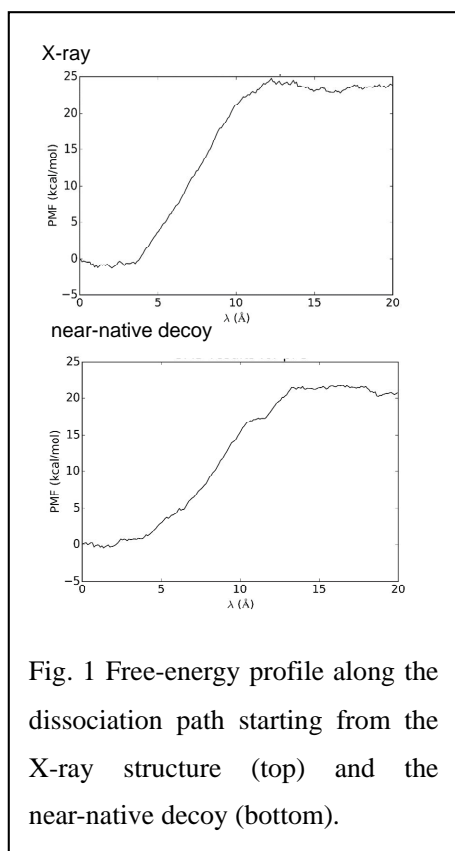


Fig. 1 Free-energy profile along the dissociation path starting from the X-ray structure (top) and the near-native decoy (bottom).

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 7件)

Y. Nishikawa, T. Oyama, N. Kamiya, T. Kon, Y. Y. Toyoshima, H. Nakamura, G. Kurisu "Structure of the entire stalk region of the dynein motor domain." *J. Mol. Biol.* **426**, 3232-3245 (2014). 査読有、
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2014.06.023>
 I. Fukuda, N. Kamiya, H. Nakamura "The

zero-multipole summation method for estimating electrostatic interactions in molecular dynamics: Analysis of the accuracy and application to liquid systems." *J. Chem. Phys.* **140**, 194307 (2014). 査読有、
<http://dx.doi.org/10.1063/1.4875693>
 R. Mizushima, J. Y. Kim, I. Suetake, H. Tanaka, T. Takai, N. Kamiya, Y. Takano, Y. Mishima, S. Tajima, Y. Goto, K. Fukui, Y.-H. Lee "NMR characterization of the interaction of the endonuclease domain of MutL with divalent metal ions and ATP." *PLoS ONE* **9**, e98554 (2014). 査読有、
[doi:10.1371/journal.pone.0098554](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098554)
 B. Dasgupta, K. Kasahara, N. Kamiya, H. Nakamura, A. R. Kinjo "Specific non-local interactions are not necessary for recovering native protein dynamics." *PLoS ONE* **9**, e91347 (2014). 査読有、
[doi:10.1371/journal.pone.0091347](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091347)
 T. Mashimo, Y. Fukunishi, N. Kamiya, Y. Takano, I. Fukuda, H. Nakamura "Molecular dynamics simulations accelerated by GPU for biological macromolecules with a non-Ewald scheme for electrostatic interactions." *J. Chem. Theo. Comput.* **9**, 5599-5609 (2013). 査読有、
[dx.doi.org/10.1021/ct400342e](https://doi.org/10.1021/ct400342e)
 T. Arakawa, N. Kamiya, H. Nakamura, I. Fukuda "Molecular dynamics simulations of double-stranded DNA in an explicit solvent model with the zero-dipole summation method." *PLoS ONE* **8**, e76606 (2013). 査読有、
[doi:10.1371/journal.pone.0076606](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076606)
N. Kamiya, I. Fukuda, H. Nakamura "Application of zero-dipole summation method to molecular dynamics simulations of a membrane protein system" *Chem. Phys. Lett.* **568-569**, 26-32 (2013). 査読有、
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2013.03.014>

[学会発表](計 15件)

N. Kamiya, T. Shiraki. "Ligand binding studies of the nuclear receptor PPARgamma using FRET and MD" The 60th annual meeting of Biophysical Society, Los Angeles convention center, Los Angeles, USA, 2016年2月28日.
 H. Nishigami, G.-J. Bekker, N. Kamiya, J. Higo, H. Nakamura. "Accurate ensemble modeling of CDR-H3 loop in antibody" 第53回日本生物物理学会年会, 金沢大学 角間キャンパス, 金沢,

2015年9月13日.

G.-J. Bekker, N. Kamiya, H. Nakamura. "A novel method to determine the optimal unbinding path between receptor and ligand using advanced molecular dynamics simulations" 第53回日本生物物理学会年会, 金沢大学角間キャンパス, 金沢, 2015年9月13日.

N. Kamiya, G.-J. Bekker, T. Shiraki, H. Nakamura. "In-vitro and in-silico studies of ligand binding to the nuclear receptor PPARgamma using FRET and MD" The 29th annual symposium of the Protein Society, Fira de Barcelona, Barcelona, Spain, 2015年7月23日.

I. Fukuda, N. Kamiya, H. Wang, K. Kasahara, H. Nakamura. "Development and application of novel non-Ewald methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations" The 29th annual symposium of the Protein Society, Fira de Barcelona, Barcelona, Spain, 2015年7月23日.

神谷 成敏、ベッカー ガージャン、白木 琢磨、中村 春木. "FRET法とRAMD法を用いた核内受容体PPARのリガンド結合に関する実験・理論的研究" 第15回日本蛋白質科学会年会, あわぎんホール, 徳島, 2015年6月24日.

N. Kamiya, T. Mashimo, Y. Takano, T. Kon, G. Kurisu, H. Nakamura. "Elastic property of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations in explicit water" The 59th annual meeting of Biophysical Society, Baltimore convention center, Baltimore, USA, 2015年6月24日.

N. Kamiya, N. Shimba, H. Nakamura. "Model building of antibody-antigen complex structures using GB/SA scores" The 28th annual symposium of the Protein Society, Manchester Grand Hyatt San Diego, San Diego, USA, 2015年2月9日.

榛葉 教子、神谷 成敏、中村 春木. "抗原抗体ドッキングのデコイセット評価法" 第14回日本蛋白質科学会年会, ワークピア横浜, 横浜, 2014年6月26日.

N. Kamiya, N. Shimba, H. Nakamura. "Molecular dynamics study on evaluation of a decoy set generated by docking between antibody and antigen" The 4th Asia Pacific Protein Association, ICCJ Jeju, Jeju, Korea, 2014年5月18日.

N. Kamiya, T. Mashimo, Y. Takano, T.

Kon, G. Kurisu, H. Nakamura. "Molecular dynamics simulations of dynein motor domain in explicit water" The 58th annual meeting of Biophysical Society, Moscone center, San Francisco, USA, 2014年2月16日.
B. Ma, T. Kawabata, N. Kamiya, H. Nakamura. "A comparison of 3D conformations of endothelin-1 analogs to find the pharmacophore model required for endothelin receptor ligand activity" The 58th annual meeting of Biophysical Society, Moscone center, San Francisco, USA, 2014年2月16日.

N. Kamiya, T. Mashimo, Y. Takano, T. Kon, G. Kurisu, H. Nakamura. "Molecular dynamics simulations of dynein motor domain in explicit water" The 27th annual meeting of the Protein Society, Boston Marriott Copley Place, Boston, USA, 2013年7月26日.

M. Oda, Y. Tanabe, N. Komichi, N. Kamiya, H. Nakamura, B. Mikami. "Crystal structure of endo-1,3-beta-glucanase and its binding to laminarioligosaccharide" The 27th annual meeting of the Protein Society, Boston Marriott Copley Place, Boston, USA, 2013年7月26日.

N. Kamiya, T. Mashimo, Y. Takano, T. Kon, G. Kurisu, H. Nakamura. "All-atomic molecular dynamics simulations of dynein motor domain in explicit water" 第13回日本蛋白質科学会年会, とりぎん文化会館, 鳥取, 2013年6月13日.

〔図書〕(計 1件)

中村 春木 編、化学同人、見てわかる構造生命科学-生命科学研究へのタンパク質構造の利用-, 2014、p. 295-309.

〔その他〕

ホームページ等

http://clinfo.med.kyoto-u.ac.jp/pages/staff/kamiya/cv_kamiya.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

神谷 成敏 (KAMIYA, Narutoshi)

理化学研究所・計算科学研究機構・研究員

研究者番号: 80420462