

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K05620

研究課題名（和文）平均力ダイナミクスの拡張による生体分子のレア・イベント予測

研究課題名（英文）Prediction of rare events associated with biomolecules using mean force dynamics

研究代表者

森下 徹也（Morishita, Tetsuya）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：10392672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、分子動力学シミュレーションにおける現象予測の高精度化・高効率化を目指し、時間依存主成分解析法などの新手法を開発した。これにより、系に関する特定の知見を必要とすることなく、平均力ダイナミクスなどに基づく加速計算が可能となった。特に自由エネルギー計算の高精度化・高速化のために、LogPD法、isokinetic LogMFD法、並びにポアンカレ加速ダイナミクス法を新たに開発し、関連プログラムを無償で公開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、分子シミュレーションが抱える時間スケールに関する問題に取り組み、従来では実現不可能な長時間現象を、限られた時間内において実現できる手法開発を推進した。これにより、複雑な構造を有する生体分子やナノ物質の原子レベルの長時間挙動を予測することが可能となり、ナノ材料設計や分子材料設計、ひいては創薬におけるシミュレーションによる開発促進に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We have proposed an approach that incorporates time dependence in principal component analysis to identify each of step-by-step structural changes in molecular dynamics (MD) simulations (TDPCA). The time dependence allows for re-optimization of the principal components according to the structural development, which can be exploited for enhanced sampling in MD simulations. We have also developed algorithms that allow for reconstructing free-energy profiles along collective variables (CVs) by extending the logarithmic mean-force (LogMFD) dynamics. The logarithmic parallel-dynamics (LogPD) algorithm was proposed to efficiently reconstruct free-energy profiles using multiple replicas of the system based on Crooks-Jarzynski nonequilibrium work relation. Also, isokinetic dynamics was incorporated in LogMFD/PD to enable uniform sampling along the CVs. These new approaches allow for on-the-fly free-energy estimation, which can be implemented using an open-source library, PLUMED.

研究分野：分子動力学計算による化学物理現象の解明及び計算手法開発

キーワード：自由エネルギー レア・イベント 分子動力学 機械学習

1. 研究開始当初の背景

近年、計算機の発達と共に、生体分子やナノ物質の原子レベルの振る舞いが分子シミュレーションにより明らかされており、生体内での酵素反応や蛋白質変異予測、さらにはナノデバイスの設計・評価などがシミュレーションにより可能になりつつある。特に「京」などの大型計算機の導入により、従来と比較して“より大規模”かつ“より複雑”な系の計算が可能になっている。しかしながら、空間スケールの拡大(大規模系・複雑系の計算)に対して、時間スケールの拡大は実現していない。一般に、サイズが大きくなり複雑な構造になるほど構造緩和に要する時間は増加するため、必然的に長時間のシミュレーションが必要になる(例えば生体分子系ではミリ秒以上)。しかしながら、「京」を用いても複雑系の長時間計算は容易ではなく、“空間軸”の拡大が成し遂げられた一方で“時間軸”の拡大は残されたまま、というのが現状である。

このような問題は特に生体分子系で深刻である。そのため最近になって、分子シミュレーションを“適切”に加速する手法の開発が世界的に推進されている。その中でも、平均力ダイナミクス(mean-force dynamics: MFD)はこの数年注目されている概念である。この方法では、現象を記述する秩序パラメータ(collective variables: CV)が、仮想的な力学的自由度として取り入れられており、アンブレラ・サンプリング法と分子動力学(MD)シミュレーションを融合したものと見なすことができる。本申請代表者もMFDをベースとする新しい手法 - Logarithmic mean-force dynamics (LogMFD) - を最近提案しており[1]、従来のMFDベースの手法であるMetadynamics[2]やTemperature Accelerated MD (TAMD) [3]の欠点を補う手法として注目されている。

しかしながらMFDベースの手法では、注目する現象に合わせて適切なCVを事前に設定しなければいけない。即ち、注目する(反応)現象と系に応じて、物理的な考察に基づいてその都度 *ad hoc* にCVを設定しなければいけないため、複雑な現象を示す系ではCVそのものの設定が容易ではない。これにより大規模・複雑系のMFD計算が妨げられており、特別な専門家やプログラム無しには実行が難しいのが現状である。また、通常は一度設定したCVの数や種類を変えることは難しいため、複数の異なる変化から構成される反応現象を扱うのは困難である。更に、CVの選び方によっては反応の自由エネルギー障壁が適切に評価されない可能性も指摘されている。このように、CVの設定に関して解決すべき問題が残っているのが実情である。

2. 研究の目的

本研究では、系や現象の詳細に依存せずに設定できる“一般化 CV”を新しく構築し、更に“動的”にCVを設定できるように拡張することで、規模や複雑さに依らずにレア・イベント探索を可能とする手法を開発する。また、レア・イベントと密接に関係する自由エネルギー障壁の高精度評価やイベント加速化に関する手法開発も実施する。特にこのような手法の需要が高い生体分子系への適用を念頭に置きながら、“一般化 CV”とMFD計算を融合させ、構造(コンフォメーション)探索および自由エネルギー計算を高速かつ高効率に実現できるようにする。構造探索と関連して、機会学習を用いた生体分子構造解析の適用性についても検証する。

3. 研究の方法

本研究では、(1)一般化 CV の設計、(2)高精度な自由エネルギー評価法の開発、(3)イベント加速化手法の開発、及び(4)機械学習による構造解析法の検証、に関して成果を挙げた。いずれも MD シミュレーションを様々な系に適用することで、開発手法の効率性や適用性を検証した。計算機としては、標準的な並列計算機クラスタを採用した。理論開発がメインであるため主に in-house のプログラムを用いたが、一部の計算には、研究分担者が開発に関与した cosgene 及び LAMMPS パッケージも利用した。

4. 研究成果

(1) 時間依存主成分解析に基づく一般化 CV の設計

一般化 CV は、系の特徴に依らずにできるだけ簡単なアルゴリズムで構築されることが望ましい。また、注目する現象を少ない変数で記述できることも望まれる。そこで機会学習において特にデータ次元削減法として用いられている主成分解析(PCA)を拡張することで、系の時間発展に応じて適切な CV を決めるアプローチを考案した[4]。

通常の PCA は、注目する現象変化を含むシミュレーション全体のデータから共分散行列を構築して、主成分(固有)ベクトルをユニークに評価し、固有値の大きい数個のベクトルに基づく低次元の CV subspace を構築することで現象の解析を行う。実際、この CV に基づくバイアスサンプリングも行われている[5]。しかしながら通常の PCA では、構造変化に伴う前駆的な構造揺らぎや、連続する小規模変化を同定することは難しい。実際には、このような前駆的な揺らぎは相転移の誘起メカニズムの理解に重要であり、また段階的な構造変化により初めて機能を発現す

る生体分子もある。従って、従来の PCA では検知しづらい“構造発展に応じて時間変化する揺らぎモード”の同定は、極めて重要である。言い換えると、従来の PCA に基づく CV を“動的”に設定できるような拡張が必要である。

そこで本研究では、PCA に時間依存性を導入することでこの問題を解決し、更にそれに基づいて時間変化する CV subspace を構築することで、位相空間サンプリングを促進するアプローチを導入した（時間依存主成分解析：time-dependent PCA (TDPCA) [4]）。即ち、TDPCA により得られる時間依存の主成分モードを、一般化 CV として導入する。

MD シミュレーションの時系列データを τ の長さの短時間データに分割し、各 τ 期間データで PCA を実行することで、時間に依存する固有ベクトルを評価する。これにより構造揺らぎモードの（粗視化レベルの）時間変化を追跡することが可能となり、それに基づく CV subspace を構築することで、間欠的もしくは段階的な構造揺らぎの解析や、構造サンプリングの促進が実現される（ τ 期間データは重なりを許す）。構造サンプリングに関しては、metadynamics を時間依存の CV subspace に導入することで、従来の PCA-metadynamics[5]より効率的なサンプリングが可能となった。

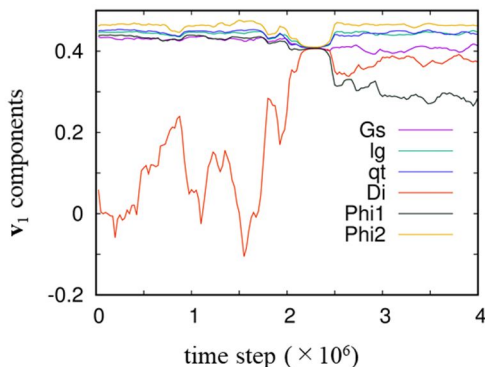


図 1：第 1 主成分ベクトル（各要素）の結晶化前後での時間変化（ 2×10^6 step 近傍で結晶化）。

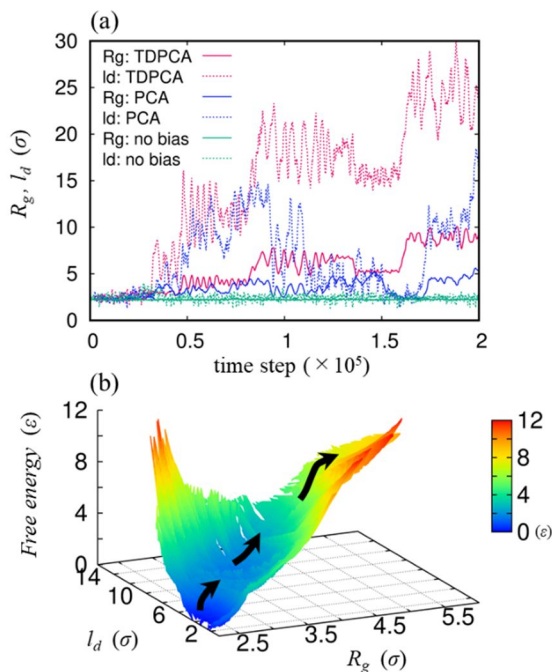


図 2: (a) 粗視化タンパク分子の構造変化；(b) 慣性半径と末端間距離に対する自由エネルギープロファイル。

(2) 自由エネルギー計算の高精度化

特定の形式に依らない、一般的な CV に沿った自由エネルギー計算法の高精度化を行った。従来の LogMFD 法[1]は、CV に沿った自由エネルギーを後処理無しに求めることが可能であるが、そのためにはシミュレーションにおいて、平均力の高精度な評価が必要であった。精度の高い平均力を得るには、MD 計算により位相空間上の点を数多くサンプルする必要があり、規模の大きな系では計算負担が増える傾向にあった。そこで、複数の MD 計算を同時に実施することで位

時間依存の主成分（固有）ベクトルを求めるために、TDPCA においては、第一原理 MD で採用されている断熱動力学のプロトコルを採用した。PCA では共分散行列の対角化により固有ベクトルを評価するが、第一原理 MD（Car-Parrinello dynamics）においては Kohn-Sham 固有値問題を、古典力学のプロトコルを用いて時々刻々解いている。そこで Car-Parrinello dynamics で導入されている dynamical annealing をベースに、仮想的な運動方程式に基づいて固有ベクトルを評価するアルゴリズムも導入した[4]。

TDPCA を mW water [6]モデルに基づく水の結晶化に適用し、二面角に関する局所構造の変化が、結晶化の記述に重要であることを見出した[4]。図 1 に、6 つの局所構造パラメータ（記述子）に対して TDPCA を実行した結果を示す（第一固有ベクトルの各成分の時間変化）。Di が二面角に参与する記述子で、結晶への転移直前に大きく変化していることがわかる。

更に、粗視化タンパク質モデルに対して TDPCA を適用し、時間変化する固有ベクトルに基づく CV subspace で metadynamics を実行することで、通常の MD 計算では実現できない“レア”なコンフォメーション変化が実現されることを確認した。図 2(a)に、粗視化タンパク分子の慣性半径（ R_g ）と末端間距離（ l_d ）の時間変化を示す。TDPCA に基づく metadynamics では、通常の PCA に基づく metadynamics やバイアスの無い MD 計算と比べて、構造変化がより短時間で実現されていることがわかる。実際、LogMFD により対応する自由エネルギー面を求めたところ（図 2(b)）慣性半径と末端間距離に応じて段階的にタンパク分子のコンフォメーションが変化したことが明らかになった[4]。これらの結果より、TDPCA は凝縮相の相転移から生体分子のコンフォメーション変化まで、様々な現象の解析やレア・イベント探索の促進に有効であることがわかった。

相空間におけるサンプリングを向上させ、従来よりも短い経過時間で同等もしくはより高精度な平均力の評価を可能とする手法 (LogPD 法) を開発した[7]。

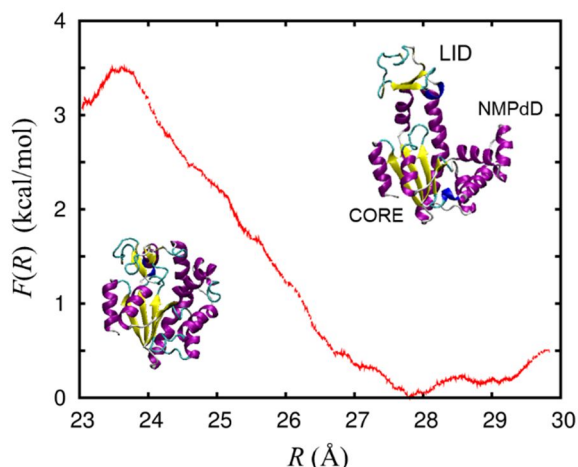


図 3 : LogPD によるアデニル酸キナーゼの構造変化に伴う自由エネルギー変化 (横軸は LID - CORE 間距離)。

複数の MD 計算を同時に実行する手法としては、レプリカ交換法がこれまでに提案されているが、LogPD 法ではレプリカ交換法とは異なり、同じ温度で同じ CV 拘束条件下のレプリカを複数走らせる。並列計算機を用いることで、同じ経過時間でレプリカの数だけ位相空間のサンプリング点が増えることになるため、平均力の評価精度は向上する。各レプリカで CV の変化分に対する仕事を計算し、Crooks の定理を用いてその仕事に応じた各レプリカの寄与率を計算し、平均力を求める際の集団平均を全レプリカに跨る平均とすることで、最終的に平均力を求める。求めた平均力から LogMFD のアルゴリズムを用いることで、後処理無しの自由エネルギー計算が可能となる。Crooks の非平衡仕事理論を用いることから、従来の断熱近似に関する条件が緩和されることになり、計算の高速化が可能となる。LogPD 法は水中アラニンジペプ

チドやアデニル酸キナーゼに適用し、手法の有効性が確認された[7]。

以上の LogPD 法の開発に加えて、isokinetic dynamics[8]を取り入れた LogMFD の開発 (isokinetic LogMFD[9]) も行った。LogMFD では CV の時間変化は状況に依らずに一定であることが望ましいが、仮想的な力学方程式によってその時間変化が制御されているため、自由エネルギー変化が大きい場合は CV の変化も大きくなる傾向がある。その場合、平均力の精度が落ちる可能性がある。そこで、CV の時間変化が一定となるように isokinetic dynamics を仮想的な力学方程式に取り入れ、平均力の評価精度が状況に依らずに一定にできるアルゴリズムを開発した。元来 LogMFD ではハミルトニアンの保存性から on-the-fly の自由エネルギー評価を実現していたが、isokinetic dynamics LogMFD では、isokinetic dynamics と関連する特別なハミルトニアン[8]の保存性を利用することで、on-the-fly の自由エネルギー評価を実現している[9]。

(3) イベント加速化手法の開発

MD 計算におけるレア・イベントの問題を克服するために、これまでに様々な手法が提案されている。特に、注目する現象をより短い時間スケールで実現できるように、ポテンシャル関数 Φ にバイアス $\Delta\Phi$ を付加した手法 - バイアス・サンプリング MD - が考案されている。しかしながらこのような手法では、一般的に実現される現象の正しい時間スケール (ダイナミクス) を評価することは難しい。本研究では、バイアス・サンプリングを実現しつつ元々の時間スケールを正しく評価できる手法を提案した。大きなエネルギー変化を伴う動的現象 (例えば不純物のジャンプ拡散) であれば、その現象が誘起される時間レートや平均的な待ち時間などが、バイアス・サンプリングの結果のみから評価できる。この手法はポアンカレ時間変換を基に構築するため、ポアンカレ・ブースト・ダイナミクス (Poincaré-boost dynamics) [10] と呼ぶ。

本手法をアモルファスシリコン中の不純物拡散と、粗視化タンパク分子の folding-unfolding 現象に適用した。前者においては、不純物のジャンプ拡散に基づく拡散係数を様々な温度で計算したところ、本手法の結果と通常の MD 計算の結果はよく一致することがわかり、本手法の妥当性が確認できた。後者に関しては、粗視化タンパク分子の構造変化を慣性半径と末端間距離から解析し、通常の MD 計算では実現できない大きな構造変化の実現が確認され、その転移レートも評価することができた。本手法は、ポテンシャルエネルギーを CV とみなした手法とみなすこともでき、一般化 CV によるレア・イベント探索の一つのアプローチと言える。

(4) 機械学習によるタンパク質の構造解析

距離行列 MD ガイドの方法で得られたタンパク質構造変化情報 (C_{α} 間距離変化) を、深層学習方法の一つである自己組織化マップ法 (Self Organizing Map: SOM) でクラスター解析し、機械学習による構造解析手法の有効性を検証した。SOM は、データを数段階の階層的な層 (例えばデータ層と学習層) にマッピングし、データ層の類似性を次の学習層に投影してデータ分類を自動的に達成する方法である。データはアデニレートカイネースを用いた距離行列 MD ガイド法で得られた。サイクルに依存した C_{α} 間距離変化の時系列データ (d_{ij} : 214 x 214 行列要素) を、SOM 解析に用いた。この 2 次元 d_{ij} をデータ層として、要素間の類似性をを用いた標準的な SOM のプロトコルで、2 次元の学習層 (50 x 50) に投影した。学習する周辺領域は、近接する grid 領域として繰り返し毎に縮小し収束させた。この SOM 結果から、ドメイン間の大振幅変化を示す C_{α} 間距離情報が明確にクラスター化されていることが判明し、MD 計算結果の解析に際し SOM が有効であることが明らかになった。

(5) プログラム公開

本研究で考案された自由エネルギー計算の高精度化は、これまでに本研究代表者が開発し公開してきたプログラムに取り入れられ、公開されている[11]。LogMFD 及び LogPD は、オープンソースライブラリである PLUMED <https://www.plumed.org/> において、Additional module 機能の一部として利用可能である。PLUMED 自体は他の MD シミュレーション用のプログラムパッケージと組み合わせて利用するが、LogMFD は GROMACS、LAMMPS、NAMD、Quantum Espresso、などの代表的なプログラムパッケージとの組み合わせで実行可能である。LogPD においても、GROMACS との組み合わせで実行できることが確認されている。

以上まとめると、本研究により“時間軸”を拡大して実質的な長時間シミュレーションを可能とする手法が開発され、実際のテスト計算によりレア・イベントの促進を実現することが確認できた。関連するプログラムもフリーなオープンソースとして利用できるため、今後様々な分野に応用されることが期待される。

参考文献

- [1] T. Morishita *et al.*, Phys. Rev. E **85**, 066702 (2012).
- [2] A. Laio and M. Parrinello, PNAS **99**, 12562 (2002).
- [3] L. Maragliano and E. Vanden-Eijnden, Chem. Phys. Lett. **426**, 168 (2006).
- [4] T. Morishita, J. Chem. Phys. **155**, 134114 (2021).
- [5] V. Spiwok, *et al.*, J. Phys. Chem. B **111**, 3073 (2007).
- [6] V. Molinero, E. B. Moore, J. Phys. Chem. B **113**, 4008 (2009).
- [7] T. Morishita *et al.*, J. Chem. Theory. Comput. **13**, 3106 (2017).
- [8] D. J. Evans *et al.*, Phys. Rev. A **28**, 1016 (1983); T. Morishita, J. Chem. Phys. **119**, 7075 (2003).
- [9] T. Morishita *et al.*, Chem. Phys. Lett. **706**, 633 (2018).
- [10] T. Morishita and A.M. Ito, Phys. Rev. Res. **1**, 033032 (2019).
- [11] The PLUMED consortium, Nature Methods **16**, 667 (2019). <https://www.plumed.org/>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tetsuya Morishita	4. 巻 155
2. 論文標題 Time-dependent principal component analysis: A unified approach to high-dimensional data reduction using adiabatic dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 134114 ~ 134114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0061874	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 Tsuchiya Yuko, Taneishi Kei, Yonezawa Yasushige	4. 巻 11
2. 論文標題 Autoencoder-based detection of the residues involved in G protein-coupled receptor signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19867 ~ 19867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99019-z	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 Miyashita Naoyuki, Yonezawa Yasushige	4. 巻 155
2. 論文標題 Mutual information analysis of the dynamic correlation between side chains in proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 044107 ~ 044107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0055662	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 Moritsugu Kei, Yamamoto Norifumi, Yonezawa Yasushige, Tate Shin-ichi, Fujisaki Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Path Ensembles for Pin1-Catalyzed Cis-Trans Isomerization of a Substrate Calculated by Weighted Ensemble Simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 2522 ~ 2529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.0c01280	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 Himiya Tomoki, Tsuchiya Yuko, Yonezawa Yasushige, Nakamura Tsutomu	4. 巻 32
2. 論文標題 Rebuilding Ring-Type Assembly of Peroxiredoxin by Chemical Modification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 153 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.0c00587	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 Shimoyama Hiromitsu, Yonezawa Yasushige	4. 巻 42
2. 論文標題 Atomistic detailed free energy landscape of intrinsically disordered protein studied by multi scale divide and conquer molecular dynamics simulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6. 最初と最後の頁 19 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.26429	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 Iwanami Norimasa, Takeshita Kohei, Lawir Divine-Fondzenyuy, Suetake Isao, Tajima Shoji, Sikora Katarzyna, Trancoso Ines, O'Meara Connor, Siamishi Iliana, Takahama Yousuke, Furutani-Seiki Makoto, Kondoh Hisato, Yonezawa Yasushige, Schorpp Michael, Boehm Thomas	4. 巻 23
2. 論文標題 Epigenetic Protection of Vertebrate Lymphoid Progenitor Cells by Dnmt1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101260 ~ 101260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101260	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 該当する

1. 著者名 Morishita Tetsuya, Ito Atsushi M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Traveling without dwelling: Extending the timescale accessible to molecular dynamics simulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 0.033032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevResearch.1.033032	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 Saito Hiroaki, Morishita Tetsuya, Mizukami Taku, Nishiyama Ken-ichi, Kawaguchi Kazutomo, Nagao Hidemi	4. 巻 1290
2. 論文標題 Free energy profiles of lipid translocation across pure POPC and POPC/CHOL bilayer: all-atom molecular dynamics study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Conference Series	6. 最初と最後の頁 012020 ~ 012020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1742-6596/1290/1/012020	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 Sakurai Kazumasa, Tomiyama Ryosuke, Shiraki Takuma, Yonezawa Yasushige	4. 巻 9
2. 論文標題 Loosening of Side-Chain Packing Associated with Perturbations in Peripheral Dynamics Induced by the D76N Mutation of α 2-Microglobulin Revealed by Pressure-NMR and Molecular Dynamic Simulations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 491 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9090491	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 Tsuchiya Yuko, Taneishi Kei, Yonezawa Yasushige	4. 巻 59
2. 論文標題 Autoencoder-Based Detection of Dynamic Allostery Triggered by Ligand Binding Based on Molecular Dynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 4043 ~ 4051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.9b00426	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 The PLUMED consortium	4. 巻 16
2. 論文標題 Promoting transparency and reproducibility in enhanced molecular simulations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 670 ~ 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-019-0506-8	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 Morishita Tetsuya, Nakamura Takenobu, Shinoda Wataru, Ito Atsushi M.	4. 巻 706
2. 論文標題 Isokinetic approach in logarithmic mean-force dynamics for on-the-fly free energy reconstruction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 633 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpllett.2018.07.011	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 Morishita Tetsuya, Yonezawa Yasushige, Ito Atsushi M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Free Energy Reconstruction from Logarithmic Mean-Force Dynamics Using Multiple Nonequilibrium Trajectories	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 3106 ~ 3119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.7b00252	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17件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 森下徹也
2. 発表標題 時間依存主成分解析による構造転移の解析とサンプリング
3. 学会等名 第35回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋裕子、種石慶、米澤康滋
2. 発表標題 オートエンコーダーに基づく GPCR シグナル伝達経路解析
3. 学会等名 蛋白質科学会ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米澤康滋
2. 発表標題 計算科学シミュレーションを用いたタンパク質及びタンパク質複合体の動的相関解析の困難と新たな試み
3. 学会等名 蛋白質科学会ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森下 徹也、伊藤篤史
2. 発表標題 Travelling without dwelling: ポアンカレ加速ダイナミクス
3. 学会等名 第33回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤大明、森下 徹也
2. 発表標題 LogMFDによる脂質分子の膜透過自由エネルギー曲線
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Tsutiya, T. Taneishi, Y. Yonezawa
2. 発表標題 Autoencoder-based analysis of dynamic allostery on proteins by regulator binding
3. 学会等名 CBI学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromitsu Shimoyama, Yasushige Yonezawa
2. 発表標題 Conformational Changes and Interactions of Calcium Ion Signal Transfer Protein Calmodulin and Calmodulin-binding Domain by Multi-scale and Docking Simulation
3. 学会等名 CBI学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H.Shimoyama, Y.Yonezawa
2. 発表標題 Conformational Changes and Interactions of Calcium Ion Signal Transfer Protein Calmodulin and Calmodulin-binding Domains by Multi-scale and Docking Simulation
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Tsutiya, T. Taneishi, Y.Yonezawa
2. 発表標題 Autoencoder-based analysis of dynamic allostery on proteins by regulator binding
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 L.Matsukura, N. Onishi, M.Furue, N.Miyashita, T.Shiraki, Y.Yonezawa
2. 発表標題 Influence on the structure and dynamics of Riboswitch "SPANISH" and potassium ions by DFHBI
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤 康滋
2. 発表標題 タンパク質のダイナミックアロステリー
3. 学会等名 第32回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米澤 康滋
2. 発表標題 ベイズ推定によるon-the-fly平均構造-共分散行列による数理解析手法の開発
3. 学会等名 第21回理論化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米澤 康滋
2. 発表標題 ベイズ推定によるOn-the-fly MDシミュレーション平均構造決定及び動的解析方法
3. 学会等名 第18回蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊倉 貞吉、米澤 康滋、伊藤 暢聡
2. 発表標題 Pin1由来のタンパク質分解酵素の触媒部位の構造ダイナミクス
3. 学会等名 第18回蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森下徹也
2. 発表標題 非平衡バスアンサンブルを用いた対数平均力ダイナミクス
3. 学会等名 スーパーコンピューターワークショップ2018 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Morishita
2. 発表標題 Logarithmic mean-force dynamics and its extension: polygonal silicene formation on the Al(111) surface
3. 学会等名 Computational Science Workshop2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下徹也、米澤康滋、伊藤篤史
2. 発表標題 非平衡バスアンサンブルに基づく対数平均力ダイナミクス
3. 学会等名 第31回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2017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
研究 分担者	米澤 康滋 (Yonezawa Yasushige) (40248753)	近畿大学・先端技術総合研究所・教授 (34419)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	宮下 尚之 (Miyashita Naoyuki) (20452162)	近畿大学・生物理工学部・准教授 (34419)	

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