

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）

研究期間：2017～2020

課題番号：17KT0101

研究課題名（和文）酵素反応のボトルネックを探る：反応経路サンプリングによる計算と実験による検証

研究課題名（英文）Searching the bottleneck of enzymatic reactions: Reaction path sampling calculation accompanied with experiment

研究代表者

藤崎 弘士 (Fujisaki, Hiroshi)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：60573243

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：生体内ではDNAやタンパク質、ペプチドなどの生体分子がそれぞれ固有の機能を発揮しているが、その機能の一つである酵素反応の遷移状態付近のダイナミクスに関して重み付きアンサンブル法という、新規の分子シミュレーションの手法を使って調べた。この手法は超並列計算を使って、重みが付いた複数の粒子を走らせるものであり、酵素反応に伴う構造変化のようなレアイベントを動的にかつ効率的に計算することができる。その手法を小さなペプチドのフォールディング、PIN1酵素による基質の異性化反応、アデニル酸キナーゼの構造変化に適用し、反応経路をたどる時間スケールや遷移状態の動的な特徴づけを行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酵素反応における遷移状態付近の情報は、その反応を直接支配するので非常に重要であるが、その生起する時間は（人間のスケールでは）非常に短く、また遷移状態のエネルギーが高い場合は非常に稀におこる現象（レアイベント）となる。それを実験的にも計算的にも捉えることは難しいが、ここではパスサンプリングの手法の一つである、重み付きアンサンブル法を生体分子シミュレーションとして実装し、遷移状態付近でどのように分子の配置が動的に変化していくかを直接捉えることができた。これは生化学における重要な知見を与えるのみならず、タンパク質の構造変化やリガンド結合などのダイナミクスを計算的に理解する上でも重要な方法論たりうる。

研究成果の概要（英文）：A novel molecular simulation method called the weighted ensemble method was used to study the dynamics of enzymatic reactions near the transition state, which is one of the functions of biomolecules such as DNA, proteins, and peptides. The weighted ensemble method uses massively parallel computations to run multiple weighted particles to dynamically and efficiently calculate rare events such as structural changes associated with enzymatic reactions. The method was applied to the folding of small peptides, the isomerization of substrates by the PIN1 enzyme, and the conformational change of adenylate kinase to dynamically characterize the time scales and transition states along the reaction path.

研究分野：生物物理

キーワード：酵素反応 生体分子シミュレーション レアイベント パスサンプリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 生体内では DNA やタンパク質、ペプチドなどの生体分子がそれぞれ固有の機能を発揮しており、それらは (a) 結合形成、(b) 触媒反応、(c) スイッチ機能、(d) 構造タンパク質などに関わるものとして分類される[1]。本研究では酵素反応ダイナミクスに関して調べるが、これは(b)に分類されるものである。酵素反応は、酵素タンパク質と基質との結合、触媒された化学反応としての酵素反応、生成された反応物の酵素からの放出、という一連のプロセスを表しており、その全体像を理解することは現在でも難しい。というのも、これらのそれぞれのプロセスにおいて、遷移状態を乗り越える、いわゆるレアイベント[2]が起きており、これは実験的にも計算的にも捉えることが難しい現象だからである。しかし、これらの遷移状態を解明することで酵素反応の本質に迫り、特にその動的な姿を捉えることでより柔軟な酵素反応の制御も可能になるものと考えた。
- (2) 申請者と共同研究者たちは生体分子の分子動力学シミュレーションに関する研究を長年行ってきており、近年はレアイベントの問題を扱うための計算手法として、ストリング法[3]やオンサーガーマハラップ法[4]などの開発を行った。また以前にアデニル酸キナーゼという酵素や AcrB という膜タンパク質における、構造変化のもっともらしいパスウェイをストリング法を用いて計算し、その途中にある遷移状態の性質を明らかにした。ただし、これらの研究はパスウェイ上での系の準平衡性を仮定したものであり、構造変化の真の動的なプロセスについて解明できてはいない。またオンサーガーマハラップ法に代表される、遷移経路サンプリングは大きな系に対しては使い勝手が悪く、もっと簡便な手法を求めていた。
- (3) この研究を申請する 1 年ほど前から、実験家で共同研究者(分担者)の楯真一氏(広島大)と議論を進めており、具体的な酵素として楯氏の調べている PIN1 酵素を調べることを決定した。PIN1 酵素反応は基質の化学反応ではなく基質の異性化反応なので、計算コストのかかる量子化学計算(実際は QM/MM 計算)を行わなくてもよい。ただし、実験と比較するためには正しい力場が必要なので、PIN1 酵素について分子動力学計算で詳細な研究を行っている Donald Hamelberg (ジョージア州立大)らの過去の文献[5]を当たり、適正な力場の検討を行った。

2. 研究の目的

- (1) PIN1 酵素反応においては、PIN1 酵素と結合する基質のプロリン部分の異性化が起こるので、その構造変化のダイナミクスを計算し、遷移状態の動的な性質を抽出することが目的である。そのための前段階の計算として、シニョリンと呼ばれるミニタンパク質の構造変化の計算も行い、構造変化ダイナミクスをどのように特徴づけるか、どのような反応座標を選ぶべきかということも調べる。それらの知識を PIN1 の計算に活用する。
- (2) PIN1 酵素反応は異性化反応であり、共有結合が切れるような化学反応ではないが、米澤康滋氏(近畿大)らによる過去のプロリンの異性化の研究[6]から、化学結合の電子状態(量子性)が重要になりうる事が分かっている。そこで QM/MM 法を用いた量子化学レベルの計算も山本典史氏(千葉工大)と共に行い、力場の精度の検証を行う。
- (3) PIN1 酵素反応の実験を行っている楯真一氏(広島大)と共同研究を行い、既存の実験データの解釈、新たな実験の提案などを行う。また実験データのある別の酵素反応についても調べ、結果の一般性についても議論する。

3. 研究の方法

- (1) この研究課題を申請する前から、共同研究者(分担者)の森次圭氏(横浜市大)とともに、動的な構造変化のアンサンブルを得る手法がないかどうか議論やサーベイを行っており、申請者が翻訳した本「生体分子の統計力学入門」(共立出版、2014年)[7]の著者でもある Daniel Zuckerman (オレゴン健康科学大)が現在精力的に研究している、重み付きアンサンブル(weighted ensemble, WE)法[8]が適しているのではないかと結論に至った。これは遷移経路サンプリングの簡易版とでもいえる手法で、集団座標(collective variable, CV)をある程度決め打ちしなければならぬが、その CV 空間上をセル(ビン)に分け、超並列計算で多数の粒子を計算機上で走らせることで、ある状態 A から B に向かう動的な経路をほぼ自動的に生成できる。その際には、各々の粒子に重みをつけており、ある時刻間隔で、粒子の消滅生成を人為的に行うが、その際にはセル内でのポピュレーションが一定になるように調整することで、分布関数として動的な変化を近似なしで計算できる(図1)。
- (2) WE 法では複数の粒子の軌道という形で、大量の時系列データが生成されるが、それをどのように解析するかと

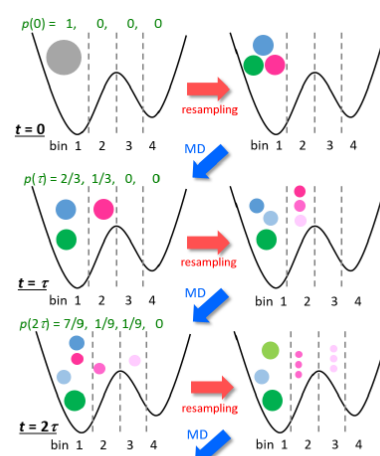


図1 重み付きアンサンブル(weighted ensemble, WE)法の概念図。

というのはビッグデータの観点からも重要な問題である。現在ではニューラルネットワークのような人工知能（機械学習）の手法を使った処理がよく行われるが、ここでは多様体学習の一つである、拡散マップ(diffusion map)[9]を使った解析を行う。これは時系列データの非線形な構造を抜き出せる手法であり、タンパク質の時系列に使われることも多いが、ここではWE法を用いた計算結果を解釈したり、WE法のためのCV空間を作るために用いる。

- (3) セルのさらなる粗視化を行い、その粗視化された状態間のダイナミクスを1次のキネティックなモデルを用いて解析する。その結果、マルコフ状態モデル[10]などの現在よく使われる解析モデルとの対応をつけることができる。

4. 研究成果

- (1) 本研究を遂行するためには、重み付きアンサンブル(WE)法を生体分子シミュレーションに対して実装する必要がある。そのために分担者の森次圭氏（横浜市大）によって開発されたスクリプトを、生体分子シミュレーションソフトとして定評のあるAmberと組み合わせることで、どのような生体分子に対しても集団座標(CV)が定義されたときにWE法を適用できるシステムを確立した。

- (2) まずはシニョリンと呼ばれる10残基の小さいタンパク質（ペプチドと思ってもよい）に対してWE法を適用し、その結果得られる時系列のデータから構造変化の時定数の見積もりなどを行った。Amber力場を用いるとシニョリンには少なくとも2つの準安定な状態があることが分かっており、それらは最も安定な天然状態(図2(a))と、水素結合の位置がずれたエネルギーがやや高いミスフォールドした状態(図2(b))に分けられる。これらの間の構造変化ダイナミクスを調べることにした。その際に、シニョリンの先行研究を行った光武亜代理氏（明治大）の1マイクロ秒の軌道を用い、その軌道に拡散マップを適用して、CVとして拡散マップの重要な2次元の座標を取り出した。別のCVとしてはよく使われている水素結合の2つの距離を用いた。それらの2次元のCVを用いて状態空間をセルに切り、WE法を使って安定な天然状態とミスフォールドした状態間の遷移を計算した。その結果、転移温度付近では遷移の時間スケールは1ナノ秒ほどであること(図2(c))、また重要な座標はグリシンの2面角であることが明らかになった。また拡散マップの座標はそのグリシンの2面角と強く相関していること、緩和モード解析で計算された座標とほとんど同じであることも分かった[11]。

- (3) PIN1酵素はそれと結合する基質のプロリン部位の異性化を触媒する酵素であり、様々な病気のパスウェイにも現れる重要なタンパク質である。この系の計算はHamelbergらによって精力的になされており、accelerated MDによる自由エネルギー探索、プロリンの2面角のポテンシャル関数の修正、拡張されたBellの式を用いた異性化レートの見積もりなどが行われた[5]。ただし異性化以前と以後を直接的につなぐシミュレーションの研究はない。そこでここでは異性化をもっともよく表現するプロリンのオメガ角を1次元のCVとし、WE法を適用した。その結果、その異性化ダイナミクスの時間スケールは10マイクロ秒ほどであり、また遷移状態付近では動的に基質と酵素間の水素結合の切り替えが起こっていることが初めて明らかにされた(図3)。その水素結合の切り替えについてさらに調べるために、水素結合する残基をアラニンに変更し、WE法の計算を繰り返すことで、異性化がゆっくりと起こることが分かった。またこの計算結果は実験結果とも整合的であることを議論した[12]。

- (4) アデニル酸キナーゼ(AdK)は $ATP+AMP \rightleftharpoons 2ADP$ という反応を触媒する酵素であり、3ドメインの比較的小さなタンパク質であることから、実験や計算で非常によく調べられている。酵素反応の起こる際には基質を抱え込むように、2つのドメインの開閉運動が起こっており、このダイナミクスを調べることがまず重要となる。申請者は以前、分担者の森次圭氏や松永康佑氏（埼玉大）と

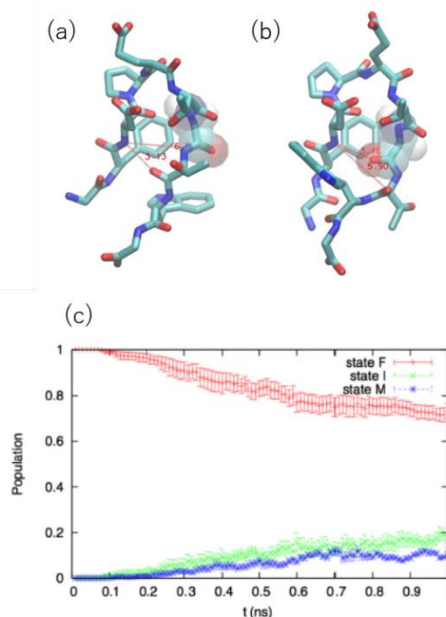


図2 シニョリンの天然状態 (a) とミスフォールドした状態 (b)。WE法によるキネティックスの計算 (c)。

では遷移の時間スケールは1ナノ秒ほどであること(図2(c))、また重要な座標はグリシンの2面角であることが明らかになった。また拡散マップの座標はそのグリシンの2面角と強く相関していること、緩和モード解析で計算された座標とほとんど同じであることも分かった[11]。

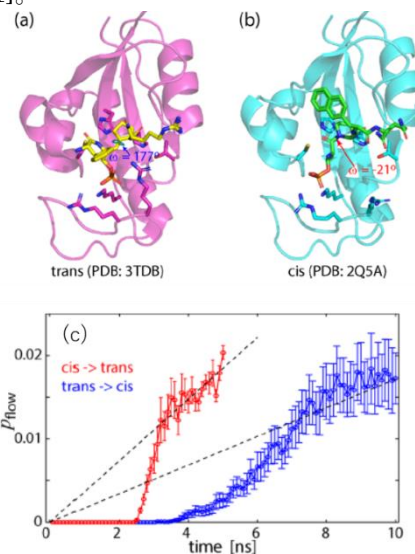


図3 PIN1酵素とトランス状態の基質 (a) とシス状態の基質 (b)。WE法によるキネティックスの計算 (c)。

ともに、AdK の構造変化についてストリング法を用いた計算を行い、遷移状態付近の水素結合の切り替えの振る舞いや、結合水の脱離が重要となることを示した。ただし、ストリング法では構造変化ダイナミクスに関しては直接的には調べられないので、そのことは将来の課題として残されていた。そこでこの過去の研究と同じセッティングを用いて、WE 法を用いた構造変化ダイナミクスの計算を行った。その際は CV として、Arora-Brooks が以前用いたドメイン運動を表す 1 次元の座標（開いた状態と閉じた状態の RMSD の差）を採用した。その結果、構造変化は誘起され、リッドドメインと呼ばれる 1 つのドメインが離れる運動を得ることができた(図 4)。その時間スケールは 10 マイクロ秒ほどであった。しかし、この計算では基質が酵素に結合したままであり、AMP 結合ドメインはあまり動かなかつた。これは完全な構造変化を見るためには基質が離れる状態もシミュレートしなければならないということを表しており、別の CV を用いるか、力場を改良することが示唆された[13]。

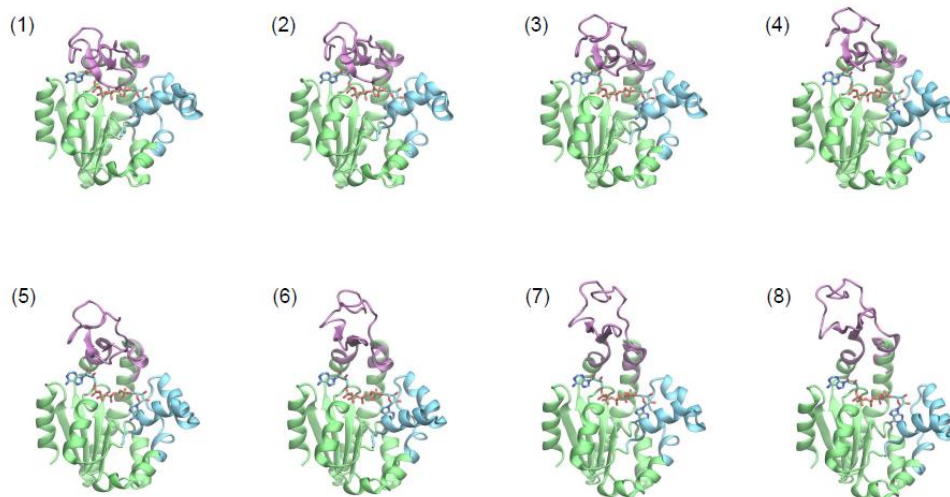


図 4 アデニル酸キナーゼに対して WE 法を適用して得られた、閉じた状態から開いた状態への遷移パスの一例。

- (5) 拡散マップをより大きな系に適用して、その意義を調べるために、光武氏（明治大）が緩和モード解析で調べたプロテイン G の数百マイクロ秒の軌道（David Shaw Research Group で生成されたもの）を用いた[14]。拡散マップの座標は軌道を離散的にサンプルし、得られた配置間の「距離」を測って行列を作り、それを対角化することから計算される。すると、その行列のサイズはサンプルした点のサイズとなり、それが 1 万を超えると行列のデータがメモリに乗らなくなるため

に計算機で実行するのが著しく難しくなる。そこでここでは 100 ナノ秒ごとに極端に間引いて遷移の行列を計算し、そこから拡散マップの座標を取り出した。すると、その座標であっても、緩和モードの座標と強い相関があることが分かった(図 5)。これはシニョリンの場合と同じ結果であり、緩和モードと拡散マップの等価性についての別証となる。逆に短い時間間隔でサンプルして、データ数を少なくして拡散マップを計算しても、そのデータ数を増やしたときと相関するような座標が得られた。これは短時間での拡散マップの座標を有効に活用できることを意味する[15]。

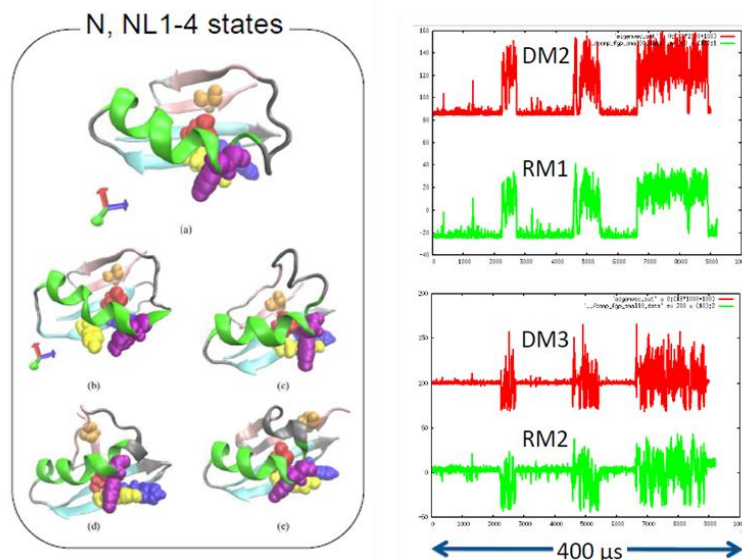


図 5 プロテイン G の長時間ダイナミクスに対して拡散マップを適用したときの結果。左：プロテイン G のいくつかの安定な状態。右：拡散マップと緩和モードの比較。

以上のことをまとめると、パスサンプリングの手法の一つである重み付きアンサンブル法を分子シミュレーションに組み合わせて実装し、それをいくつかのペプチド分子や酵素反応のダイナミクスに適用して、構造変化の時定数や遷移状態のアンサンブルを効率的に抽出することができた。これは生化学で重要となる酵素反応ダイナミクスの根本的な理解に寄与するのみならず、タンパク質のフォールディングやリガンド結合（解離）などの生物学で重要となる問題にも資するものであり、自由エネルギー地形のような平衡状態の情報だけでなく非平衡の動的な情報が分子レベルで得られるという点が画期的である。将来の課題としては、(a) より遅いプロセスに対して効率的なパスサンプリングを実現するためにはどうしたらよいか、(b) 結果として得られる遷移状態アンサンブル（ビッグデータ）を自動的かつ効率的に解析するにはどうしたらよいか、そのための機械学習の技術の援用、(c) QM/MM 計算の併用による、より精度の高い力場を用いたパスサンプリング計算を行うなどがある。

参考文献

- [1] Gregory A. Petsko, Dagmar Ringe, *Protein Structure and Function*, New Science Press (2004); 翻訳は横山茂之監訳、宮島郁子訳、「タンパク質の構造と機能」、メディカル・サイエンス・インターナショナル (2005).
- [2] 藤崎弘士、「生体分子におけるレアイベントの探求」、生物物理、57 巻 1 号 40-41 (2017).
- [3] Yasuhiro Matsunaga, Hiroshi Fujisaki, Tohru Terada, Tadaomi Furuta, Kei Moritsugu, Akinori Kidera, PloS Comput. Biol. **8**, e1002555 (2012); Yasuhiro Matsunaga, Tsutomu Yamane, Tohru Terada, Kei Moritsugu, Hiroshi Fujisaki, Satoshi Murakami, Mitsunori Ikeguchi, Akinori Kidera, eLife **7**: e31715 (2018).
- [4] Hiroshi Fujisaki, Motoyuki Shiga, Akinori Kidera, J. Chem. Phys. **132**, 134101 (2010); Hiroshi Fujisaki, Motoyuki Shiga, Kei Moritsugu, Akinori Kidera, J. Chem. Phys. **139**, 054117 (2013).
- [5] Urmi Doshi and Donald Hamelberg, J. Phys. Chem. B **113**, 16590–16595 (2009); Hector A. Velazquez and Donald Hamelberg J. Phys. Chem. B **117**, 11509–11517 (2013); Hector A. Velazquez and Donald Hamelberg, J. Chem. Phys. **142**, 075102 (2015).
- [6] Yasushige Yonezawa, Kazuto Nakata, Kota Sakakura, Toshikazu Takada, Haruki Nakamura, J. Am. Chem. Soc. **131**, 4535 - 4540 (2009).
- [7] Daniel M. Zuckerman, *Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction*, CRC Press (2010). 翻訳は「生体分子の統計力学入門 —タンパク質の動きを理解するために—」, 藤崎弘士・藤崎百合共訳、共立出版 (2014).
- [8] D.M. Zuckerman, L.T. Chong, Annu. Rev. Biophys. **46**, 43-57 (2017).
- [9] R. R. Coifman, I. G. Kevrekidis, S. Lafon, M. Maggioni, and B. Nadler, Multiscale Model. Simul. **7**, 842–864 (2008).
- [10] G. R. Bowman, V. S. Pande, F. Noe (editors), *An Introduction to Markov State Models and Their Application to Long Timescale Molecular Simulation*, (Springer, 2014).
- [11] Hiroshi Fujisaki, Kei Moritsugu, Ayori Mitsutake, Hiromichi Suetani, J. Chem. Phys. **149**, 134112 (2018).
- [12] Kei Moritsugu, Norifumi Yamamoto, Yasushige Yonezawa, Shin-ichi Tate, Hiroshi Fujisaki, J. Chem. Theory Comput. **17**, 2522–2529 (2021).
- [13] Hiroshi Fujisaki, Yasuhiro Matsunaga, Kei Moritsugu, AIP Conference Proceedings **2343**, 020016 (2021); <https://doi.org/10.1063/5.0047730>.
- [14] Ayori Mitsutake, Hiroshi Takano, J. Chem. Phys. **151**, 044117 (2019).
- [15] Hiroshi Fujisaki, Hiroto Kikuchi, Hiromichi Suetani, Ayori Mitsutake, Diffusion map analysis of long-time protein dynamics, 第 58 回日本生物物理学会年会 2020 年 9 月 16-18 日.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Fujisaki Hiroshi, Matsunaga Yasuhiro, Moritsugu Kei | 4. 巻 2343 |
| 2. 論文標題 Weighted ensemble simulations for conformational changes of proteins | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 AIP Conference Proceedings | 6. 最初と最後の頁 20016 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0047730 | 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 Odagiri Kenta, Fujisaki Hiroshi | 4. 巻 2343 |
| 2. 論文標題 Mathematical model for wound healing caused by exogeneous mechanical forces | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 AIP Conference Proceedings | 6. 最初と最後の頁 20017 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0048360 | 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 藤崎弘士 | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 モンテカルロ法を使った席順決めと経路の再重み付けについて | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 日本医科大学基礎科学紀要 | 6. 最初と最後の頁 1-13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Fujisaki Hiroshi, Moritsugu Kei, Mitsutake Ayori, Suetani Hiromichi | 4. 巻 149 |
| 2. 論文標題 Conformational change of a biomolecule studied by the weighted ensemble method: Use of the diffusion map method to extract reaction coordinates | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics | 6. 最初と最後の頁 134112 ~ 134112 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5049420 | 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 Fujisaki Hiroshi, Moritsugu Kei, Matsunaga Yasuhiro | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Exploring Configuration Space and Path Space of Biomolecules Using Enhanced Sampling Techniques? Searching for Mechanism and Kinetics of Biomolecular Functions | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 3177 ~ 3177 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19103177 | 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 Matsunaga Yasuhiro, Yamane Tsutomu, Terada Tohru, Moritsugu Kei, Fujisaki Hiroshi, Murakami Satoshi, Ikeguchi Mitsunori, Kidera Akinori | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Energetics and conformational pathways of functional rotation in the multidrug transporter AcrB | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 eLife | 6. 最初と最後の頁 1-19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.31715 | 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 藤崎弘士 | 4. 巻 2028 |
| 2. 論文標題 生体分子におけるレイイベントサンプリング: Onsager-Machlup 作用を用いた計算手法 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 京都大学数理解析研究所講究録 | 6. 最初と最後の頁 38-48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 10件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroshi Fujisaki |
| 2. 発表標題 Weighted ensemble simulations for conformational changes of proteins |
| 3. 学会等名 16th Int. Conf. Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE2020) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 量子カオスからタンパク質ダイナミクスへ |
| 3. 学会等名 複雑系数理：物理・化学・生物・情報とカオス (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤崎弘士, 森次圭, 松永康佑 |
| 2. 発表標題 構造変化とリガンド結合の競合ダイナミクス：重み付き アンサンブル法を用いた計算 |
| 3. 学会等名 日本物理学会 2020 年秋季大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小田切健太, 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 細胞に加わる力を考慮した血管ネットワーク形成のモデル化 |
| 3. 学会等名 日本物理学会 2020 年秋季大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroshi Fujisaki, Hiroto Kikuchi, Hiromichi Suetani, Ayori Mitsutake |
| 2. 発表標題 Diffusion map analysis of long-time protein dynamics |
| 3. 学会等名 第 58 回日本生物物理学会年会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kei Moritsugu, Norifumi Yamamoto, Yasushige Yonezawa, Shin-ichi Tate, Hiroshi Fujisaki, |
| 2. 発表標題 Obtaining path ensemble of Pin1-catalyzed cis-trans isomerization by weighted ensemble simulation, |
| 3. 学会等名 第 58 回日本生物物理学会年会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroshi Fujisaki |
| 2. 発表標題 Weighted ensemble simulations of biomolecules |
| 3. 学会等名 Workshop: Data analysis and machine learning in dynamical systems (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 生体分子の構造変化経路サンプリング |
| 3. 学会等名 第12回分子シミュレーションスクール---基礎から応用まで--- (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤崎弘士, 森次圭, 松永康佑 |
| 2. 発表標題 重み付きアンサンブル法を用いたタンパク質の構造変化とキネティックスの計算 |
| 3. 学会等名 日本物理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 菊地浩人, 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 分子動力学を用いたアセチルベンゾニトリルからクロロフォルム溶媒へのエネルギー移動の計算 |
| 3. 学会等名 日本物理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 N. Yamamoto, K. Moritsugu, Y. Yonezawa, S. Tate, H. Fujisaki |
| 2. 発表標題 Weighted ensemble simulation of the cis-trans isomerization in Pin1 enzyme using the QM/MM method |
| 3. 学会等名 日本生物物理学会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 H. Kikuchi, A. Mitsutake, H. Fujisaki |
| 2. 発表標題 Applications of a diffusion map method to protein dynamics |
| 3. 学会等名 日本生物物理学会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤崎弘士, 森次圭, 松永康佑 |
| 2. 発表標題 重み付きアンサンブル法による生体分子の構造変化ダイナミクスの計算 |
| 3. 学会等名 第33回分子シミュレーション学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 森次圭, 山本典史, 米澤康滋, 楯真一, 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 重み付きアンサンブル法によるPin1異性化のバスサンプリング |
| 3. 学会等名 日本物理学会 第75回年次大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田切健太、藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 細胞に加わる力を考慮した創傷治癒過程のモデル化 |
| 3. 学会等名 日本物理学会 第75回年次大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 H. Fujisaki, K. Moritsugu, A. Mitsutake, Y. Matsunaga, H. Suetani |
| 2. 発表標題 Weighted ensemble simulations of biomolecules |
| 3. 学会等名 11th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 K. Odagiri, H. Fujisaki |
| 2. 発表標題 Mathematical model for wound healing caused by exogeneous mechanical forces |
| 3. 学会等名 11th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 H. Kikuchi, H. Fujisaki |
| 2. 発表標題 Applications of manifold learning techniques to protein dynamics |
| 3. 学会等名 56th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroshi Fujisaki |
| 2. 発表標題 Weighted ensemble simulations of biomolecules |
| 3. 学会等名 56th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤崎弘士, 森次圭, 米澤康滋, 楯真一 |
| 2. 発表標題 プロリン異性化酵素の重み付きアンサンブル法による計算とその加速 |
| 3. 学会等名 日本物理学会2018年秋季大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 菊地浩人, 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 溶液中のアセチルベンゾニトリルにおけるエネルギー移動: 非平衡MDによる計算 |
| 3. 学会等名 日本物理学会2018年秋季大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 重み付きアンサンブル法によるタンパク質ダイナミクスの計算 |
| 3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー「生体分子内情報伝達機構の新展開」(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 H. Fujisaki |
| 2. 発表標題 Weighted ensemble simulations of biomolecules: Applications to peptides and proteins |
| 3. 学会等名 APS March Meeting 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 複雑な分子はどんな道筋を通過して、どれくらい速く反応するのか? - 生体分子の構造変化とレアイベント - |
| 3. 学会等名 大分大学 自然科学セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 生体分子の構造変化経路サンプリング |
| 3. 学会等名 第11回分子シミュレーションスクール--- 基礎から応用まで--- (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤崎弘士, 森次圭, 末谷大道 |
| 2. 発表標題 重み付きアンサンブル法を用いたタンパク質のパスサンプリング |
| 3. 学会等名 日本物理学会秋季大会 (岩手大学) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田切健太, 藤崎弘士 |
| 2. 発表標題 機械的刺激の効果を考慮した創傷治癒の数理モデル |
| 3. 学会等名 日本物理学会秋季大会 (岩手大学) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤崎弘士, 森次圭, 米澤康滋, 楯真一 |
| 2. 発表標題 PIN1 酵素における異性化反応への重み付きアンサンブル法の適用 |
| 3. 学会等名 分子シミュレーション討論会 (金沢商工会議所) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 H. Fujisaki, K. Moritsugu, Y. Matsunaga, H. Suetani |
| 2. 発表標題 Combining weighted ensemble method with Lyapunov weighted dynamics: Application to proteins |
| 3. 学会等名 Biophysical Society Meeting 62nd Annual Meeting (San Francisco) |
| 4. 発表年 2018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 | 楯 真一 (Tate Shin-ichi) (20216998) | 広島大学・理学研究科・教授 (15401) | |
| 研究分担者 | 山本 典史 (Yamamoto Norifumi) (30452163) | 千葉工業大学・工学部・准教授 (32503) | |
| 研究分担者 | 森次 圭 (Moritsugu Kei) (80599506) | 横浜市立大学・生命医科学研究科・特任准教授 (22701) | |

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 |
|---------|---------|