

現地レポート／望月 建爾（物理科学研究科 機能分子科学専攻）

派遣先：イギリス

派遣先機関名：ケンブリッジ大学

派遣期間：2012年5月13日～2012年10月31日

2012年6月13日報告分

授業・研究の進捗状況

第一週 ID作成など事務的な手続き。研究室メンバーと顔合わせ。研究方針の決定：タンパク質とリガンドの結合選択性は、製薬の効率化に必要な不可欠だが、今まで計算機科学で大きなタンパク質についての再現性は実現していない。滞在研究室が得意とするエネルギーランドスケープ探索を主な解析手法として、この結合選択性を再現する方法を確立する。

第二週 一般的なタンパク質の計算操作の習得：PDBからの構造取得し、AMBERでMDを走らせるまでの一連の流れ。AMBERにないパラメータをGAMESSで作成する方法、2分子のパラメータファイルの結合方法、などを習得した。

第三週 研究室独自の解析プログラムの操作の習得：エネルギー面の極小点探索、極小間のバリア計算方法、などを習得した。

第四週 最終的にタンパク質-リガンドの解析を目指しているが、分子量が大きい為、計算時間が掛かる。まずは、分子量が小さいが同じ挙動を示す、Tweezer-Guest系で計算を進める事にした。先行研究も多く、テスト系としては最適である。三組の複合体の構造の取得、エネルギーミニマム探索を行った。

今後の予定 エネルギー極小値の振動数解析を行い、Tweezer-Guest系の自由エネルギーを算出し、結合選択性を調べ、その結果が実験と一致するのか確認する。問題なければ、タンパク質-リガンド系の解析に進む。系が大きくなるため、効率良くエネルギー面探索をする方法が必要となるが、確立された方法は無い。ここが研究のポイントになる。

生活関連状況

住居 半年の滞在の為、大学の宿泊施設（カレッジ）には入れない。大学の不動産サービスが紹介してくれた物件の内、気に入った物件を初日に見学し、契約した。

移動 ケンブリッジは小さい街の為、徒歩圏内に必要な施設が全て揃っている。車や自転車の必要を感じないが、自転車のレンタル店は何軒もある。

食事 日本ではイギリス料理は不味いと評判だが、日本を含め各国のレストランがあるので、個人で選択すれば問題ない。物価が高いので基本的に自炊している。治安) 特に不安は感じない。

その他報告すべき事項

特にありません。

授業・研究の進捗状況

第一週) Tweezer系の各エネルギー極小値に対する基準振動子解析と自由エネルギー(G)計算を行った。計算ツールは問題なく使える事を確認した。

第二週と第三週) 目的とするプロテイン-リガンド系は約5000原子であり、全自由度に対するエネルギーミニマム探索は計算時間が莫大になり、実現不可能である。自由度を減らす為に、分子の一部を一つのグループとして固定する方法を用いる事にした。(“coarse-grained model”と似ている)。この方法をTweezer系でテスト計算し、結合場所から十分遠い場所を固定化すれば、本来のGの値との差は、0.2kcal/mol程度という良い結果を得た。これで、Tweezer系のテストが終了した。

第四週) 目的である“Aldose reductase”タンパク質系の計算を始めた。先に述べた様に、自由度が多いため分子の一部を固定化したい。まず、その場所を決める為に計算を始めた。リガンド結合に影響を及ぼさない範囲で、最も多くの原子数を固定したい。ある一つの複合体に対して、結合場所から、XA以上離れた場所を固定化しG計算を行い、Xに対してGが一定になる場所を特定する。現在、幾つかのXに対する、エネルギー極小値探索の計算を実行中である。

今後の予定) それぞれのXに対するG計算を行い、固定化する場所を決める。その後、異なりリガンドに対して同様の計算を行う。

生活関連状況

英語) 多人数の雑談に入るのは難しいが、研究を進める上では、1対1の対話が多く、読んだ論文の内容や、得た計算結果などについて予備知識がある為、あまり不便は感じない。

その他報告すべき事項

特にありません。

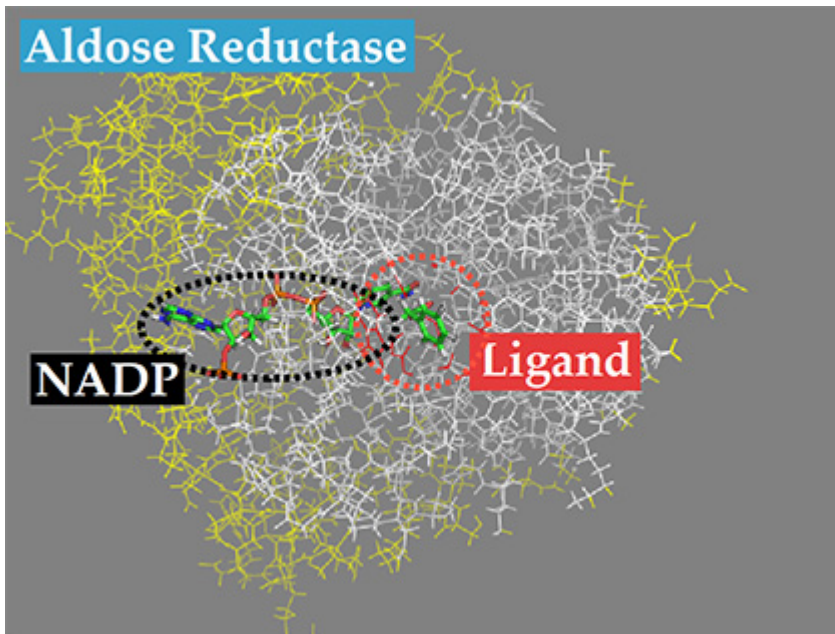
授業・研究の進捗状況

第一週と第二週) Aldose Reductaseに対するエネルギー極小値探索を300Kで一週間以上行った。得られた構造はどれも似通っており、位相空間の狭いエリアしか探索できていない事が分かった。(自由度が大きい系に共通する問題)自由エネルギー計算には、できる限り広い空間(理想的にはエネルギー的に到達可能な全空間)を探索する必要がある。辛抱強く非常に長い時間計算をすれば、探索する空間は広がるはずだが、効率的な方法を用いたい。

第三週と第四週) そこで、レプリカ交換法を使用することにした。この方法は、異なる温度の計算を並列で行い、時々構造を交換することでサンプリング効率を高める方法である。異なる12温度で計算を開始し、現在も継続中である。単一温度での計算に比べて、サンプリング効率は(数十倍)上がっている。

今後の予定) 数日置きに、自由エネルギー計算を行い、その値が収束するまでサンプリングを継続する。

図) Aldose Reductase と Ligand



黄色領域を固定、白色領域は自由に動ける状態で計算している。現在、Ligand 結合が影響を与える領域の広さを調べている。

その他報告すべき事項

特にありません。

2012年9月13日報告分

授業・研究の進捗状況

第一、第二、第三週 レプリカ交換 (12CPU) を用いて FE 計算を行った結果、LIGAND からの距離が 12Å 以上を固定化した場合、LIGAND の有無による FE 差が一定になることが分かった。この結果は、系の 80% 以上を固定化した状態で、全体を自由にした場合と同じ FE 差の計算ができる事を示しており、予想に沿う重要なデータとなる。

第三週と第四週 更なる確証を得るために、同じタンパク質だが固定化した部分の構造が異なる系を用意し、同様の計算を開始した。

生活関連状況

短い夏も終わり、朝夕にはダウンコートが必要なほど寒くなっている。日常生活には特に問題がなく、研究に没頭出来ている。研究所では、毎日朝昼とコーヒータイムがあり、ほんの小さな進捗状況でも教授やメンバーと話す為、スムーズに研究を進める上で助かっている。研究以外の話題も豊富にあり (まず天気の話から始まるが)、異文化に触れながら、楽しく生活できている。

その他報告すべき事項

特にありません。

2012年10月13日報告分

授業・研究の進捗状況

ケンブリッジに来てから、タンパク質のリガンド結合の自由エネルギーを効率良く計算する方法の開発を行ってきた。結合部位から遠い領域は、リガンドの結合による影響をほとんど受けないとし、限られたエネルギー面上のサンプリングからの計算で自由エネルギーが近似できると仮定した。サンプリングはBasin-Hopping parallel tempering法を用いて効率的なエネルギーミニマムの探索を行い、ミニマム周りは基準振動子解析で調和振動子近似を行った。最近 Wales groupにより開発されたRigid body法をサンプリング、基準振動子解析の両方に使い計算コストの削減を図った。テスト系として、5000原子以上からならHuman Aldose Reductaseと30原子程度のリガンド(PAC)を選び、固定化する領域サイズを変化させながら、リガンド結合による自由エネルギー変化を調べた。その結果、リガンド結合部位から12Å以上離れた場所を固定化した場合、値が一定になることを明らかにした。これは、タンパク質の87%を固定化した事に相当する。仮定通り、結合部位から遠い領域を固定しても近似的にリガンド結合自由エネルギーが求められる事が明らかになった。現在、この方法論についての論文を執筆している。

生活関連状況

特にありません。

その他報告すべき事項

特にありません。