

News Release



令和4年6月14日

3次元原子間力顕微鏡像の新たなシミュレーション手法を開発 ～生体分子の3次元構造を予測して映し出す～

金沢大学ナノ生命科学研究所の炭竈享司特任助教（JST さきがけ研究員）、福間剛士教授、同研究所海外主任研究者でアールト大学（フィンランド）のアダム・フォスター教授らの共同研究グループは、**3次元原子間力顕微鏡（※1）像を予測する新たなシミュレーション手法を開発することに成功しました。**

生体分子は細胞内の溶液中で3次元構造を取りながらも動いており、動くことによってそれらの分子は機能しています。この機能により私たちの身体は維持され、生きています。従来の観測手法では溶液中で動いている生体分子の3次元構造を計測することは困難ですが、それを可能にし得る計測技術の一つが3次元原子間力顕微鏡です。しかし、生体分子のような柔らかくて動いている分子が3次元原子間力顕微鏡では“どのような像”として見えるのかを理論的に予測する手法はこれまでありませんでした。

本研究ではまず、染色体を模した高分子と原子間力顕微鏡のセンサー（探針）からなるモデルを構築し、ジャルジンスキー等式（※2）を用いて探針が高分子から受ける力を計算することで、生体分子の3次元原子間力顕微鏡像を理論的に予測する新たなシミュレーション手法を開発しました（図1）。その結果、ひも状の高分子は水中で動いていても、確かにひものような形状の3次元の像として描き出されることが分かりました（図2）。また本手法を用いたシミュレーションにより、3次元原子間力顕微鏡の実測における最適な実験条件の算出も可能となりました。さらに、今回開発したシミュレーション手法を用いることにより、これまで3次元原子間力顕微鏡で実測されている代表的な生体高分子であるアクチン繊維の3次元原子間力顕微鏡像を再現良くシミュレーションすることにも成功しました（図3）。

これらの知見は、3次元原子間力顕微鏡像の実測値からさまざまな生体分子の構造を求める手法の開発に活用されると期待されます。

本研究成果は、2022年6月9日（米国東部時間）に米国科学誌『*The Journal of Physical Chemistry Letters*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

3次元原子間力顕微鏡は（サブ）ナノメートルの解像度で溶液中の分子の3次元構造を解明できる顕微鏡です。この顕微鏡では、センサーである探針を上下左右前後と3次元に動かして、探針が試料から受ける力を3次元にマッピングすることで、溶液中においても試料の3次元形状を計測することが可能です。これは手触りで物の形を推測することと似ており、手が探針、物が試料（生体分子）、触感が力に相当します。例えるなら、3次元原子間力顕微鏡により生体分子を観察することは、水の中にある試料の形を手触りで推測するということになります。

しかし、生体分子のような柔らかい分子が動いている時に、それが3次元原子間力顕微鏡でどのような像として見えるのかは自明ではありません。これは、水中でゆらゆら動いている物の形を手触りだけで推測する難しさを想像してもらえば分かるでしょう。したがって、柔らかく、かつ動いている生体分子がどのような顕微鏡像として見えるのか、そもそも見るができるのかを理論的に予測することが重要ですが、そのような理論予測の手法は開発されていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究では、生体高分子が溶液中で動いている時に、それがどのような3次元原子間力顕微鏡像として見えるのかを理論予測するシミュレーション手法を開発しました。3次元原子間力顕微鏡は、前述の通り、探針が試料から受ける力を3次元にマッピングする顕微鏡です。そこで、高分子モデルを用いて動いている染色体を模した高分子と原子間力顕微鏡の探針をモデル化し、試料から探針が受ける力をジャルジンスキー等式を用いて理論的に計算する手法を開発しました（図1）。

今回開発したシミュレーション手法で計算された3次元原子間力顕微鏡像には、所々にひも状の構造が観察され、これらのひも状構造は高分子の構造を反映したものでした（図2）。したがって、水中で動いている生体高分子であっても、部分的には確かにひも状の構造として3次元原子間力顕微鏡像で見ることができると理論的に示されました。そこで、今回開発したシミュレーション手法を用いて、これまでに実測に成功している生体高分子の一つであるアクチン繊維について3次元原子間力顕微鏡像を理論的に計算したところ、実測されている像とよく似たシミュレーション結果を得ることに成功しました（図3）。

加えて、探針の動く速さ（走査速度）に応じて、3次元原子間力顕微鏡で得られる像がどのように変化するかを調べたところ、分子の動く速さの約10倍で探針を動かす時にだけ明瞭な像が得られることが分かりました。水中で動いている物の動きよりも手の動きの方が遅い場合にはうまく物の形を推測することが難しいように、走査速度が遅い場合には3次元原子間力顕微鏡では明瞭な像が得られないのです。逆に、走査速度が速すぎる場合も、探針が試料を動かしてその構造を乱してしまい、試料の元の形状を推測しにくくなります。このように、3次元原子間力顕微鏡による生体高分子の計測原理を深く理解することで、実験に最適な走査速度が存在することを理論的に示すことができました。

【今後の展開】

本研究により、溶液中で動いている生体高分子の3次元原子間力顕微鏡像を理解する物理的基盤が構築されました。この成果を基に、原子間力顕微鏡像から実際の生体分子の構造を求める手法の開発を計画しており、その手法を実験で計測された3次元原子間力顕微鏡像に適用することでさまざまな生体分子の構造予測が可能になると期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）「ゲノムスケールのDNA設計・合成による細胞制御技術の創出」研究領域（研究総括：塩見 春彦）における研究課題「シミュレーションによる染色体の動態解明と実測との比較」（課題番号：JPMJPR20K6, 研究者：炭竈 享司）、未来社会創造事業 探索加速型（探索研究）「革新的な知や製品を創出する共通基盤システム・装置の実現」研究領域（運営統括：長我部 信行）における研究課題「3次元揺動構造のサブナノレベル計測・解析システム」（課題ID：18077272、研究代表者：福間 剛士）、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号：20H00345, 19K22125）、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、金沢大学ナノ生命科学研究所融合研究推進グラント、フィンランドアカデミー（課題番号：314862）、および分子科学研究所の計算機センターの支援を受けて実施されました。

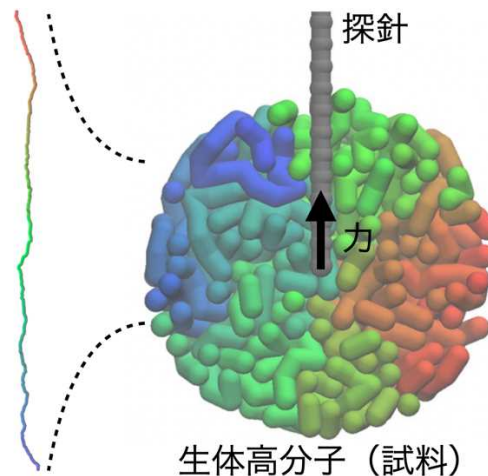


図1：生体高分子と原子間力顕微鏡の探針のモデル。生体高分子は1本のひもであり、片端からもう一方の端まで、青から赤で色付けしている。グレーの棒が探針である。探針が侵入している様子を示すため、生体高分子はカットしてある。

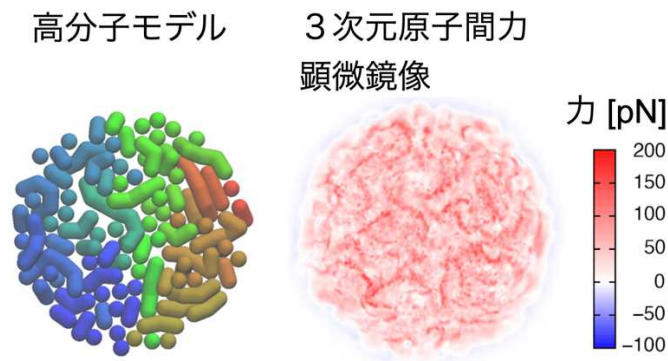


図2：高分子モデル（左）と本手法のシミュレーションで計算された3次元原子間力顕微鏡像（右）。3次元原子間力顕微鏡像で計測される力には斥力（赤）と引力（青）があり、高分子の周囲では弱い引力、内部では斥力が計測される。高分子モデルのひも状構造が、3次元原子間力顕微鏡像においてはひものような形状の強い斥力（濃い赤）の領域として部分的には見えることを予測している。

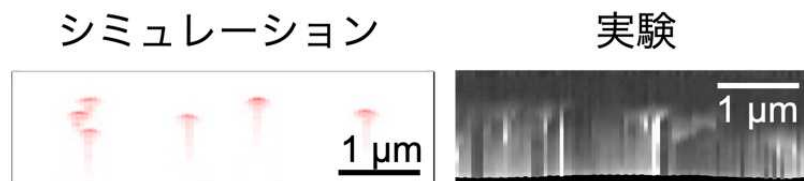


図3：生体高分子（アクチン繊維）のシミュレートされた3次元原子間力顕微鏡像（左）と実験により計測された像（右）。図1, 2で開発した計算手法で、単純な直線状構造と分かっているアクチン繊維の実験を再現できるかを確認している。実験では下に引き伸ばされた三角の形状が観測されており、この形状はシミュレーションでも再現されている。

【掲載論文】

雑誌名：The Journal of Physical Chemistry Letters

論文名：Computed three-dimensional atomic force microscopy images of biopolymers using the Jarzynski equality

（ジャルジンスキー等式を用いた生体高分子の3次元原子間力顕微鏡像の計算手法）

著者名：Takashi Sumikama, Filippo Federici Canova, David Z. Gao, Marcos Penedo, Keisuke Miyazawa, Adam S. Foster, and Takeshi Fukuma

（炭竈享司, Filippo Federici Canova, David Z. Gao, Marcos Penedo, 宮澤佳甫, Adam S. Foster, 福間剛士）

掲載日時：2022年6月9日（米国東部時間）にオンライン版に掲載

DOI : 10.1021/acs.jpcllett.2c01093

【用語解説】

※1 3次元原子間力顕微鏡

原子間力顕微鏡の探針を上下左右前後と3次元に動かすことにより、試料から感じる力（原子間力）の3次元空間依存性を計測してマッピングする。これによって、溶液内においても試料の3次元の形状を（サブ）ナノメートルの解像度で解明することが可能な顕微鏡である。

※2 ジャルジンスキー等式

非平衡過程において外部からなされた仕事（外部から物体に働く力と、その力によって物体が力の方向に動いた距離との積）を自由エネルギー変化と結びつける等式。本研究の場合、生体高分子の中に探針が侵入していく外部仕事を自由エネルギー差に変換するために使われている。自由エネルギーの空間による微分が力になる。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所 特任助教

炭竈 享司（すみかま たかし）

TEL : 076-234-4576

E-mail : sumi[at]staff.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所 所長・教授

福間 剛士（ふくま たけし）

TEL : 076-234-4847

E-mail : fukuma[at]staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

米田 洋恵（よねだ ひろえ）

TEL : 076-234-4556

E-mail : nanolsi-office[at]adm.kanazawa-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404

E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

■JST 事業に関すること

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子 (やすだ むつこ)

TEL : 03-3512-3524

E-mail : crest[at]jst.go.jp