

計算生物物理学の挑戦： 細胞内の分子を観る

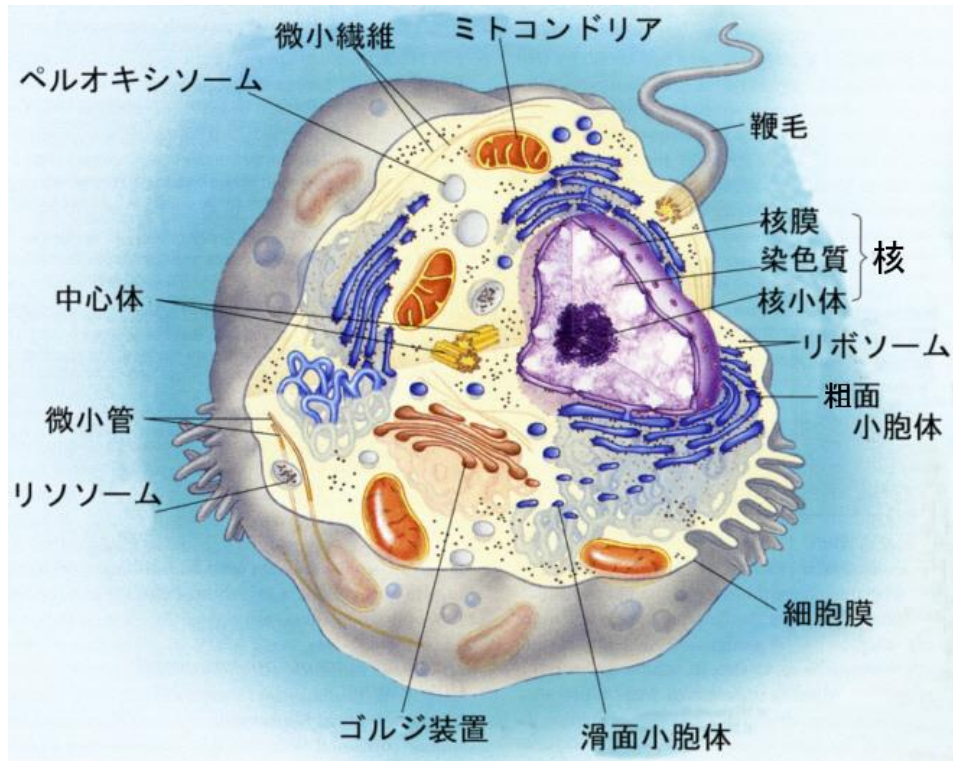
駒場物理学科ガイダンス「現代物理学の最先端」

2026/05/08、駒場キャンパス13号館1331教室

杉田有治

東京大学理学部物理学科

細胞とタンパク質



細胞内には様々なオルガネラ
(細胞内小器官) が存在



それぞれの環境で働く異なるタンパク質

1. 細胞質→水溶性タンパク質
2. 細胞膜→膜タンパク質
3. 核内→DNA結合タンパク質
4. 糖鎖結合タンパク質
など

セントラルドグマ

遺伝情報に基づいて必要なタンパク質をつくる

DNAに含まれる遺伝情報：
4つの塩基の並び（配列）

複製

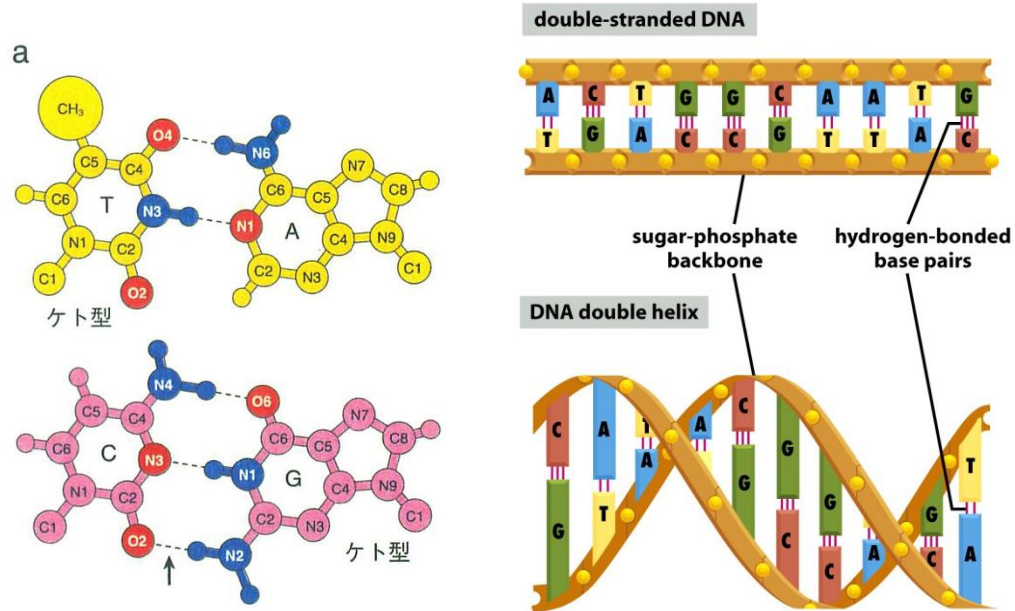
DNA

転写

RNA

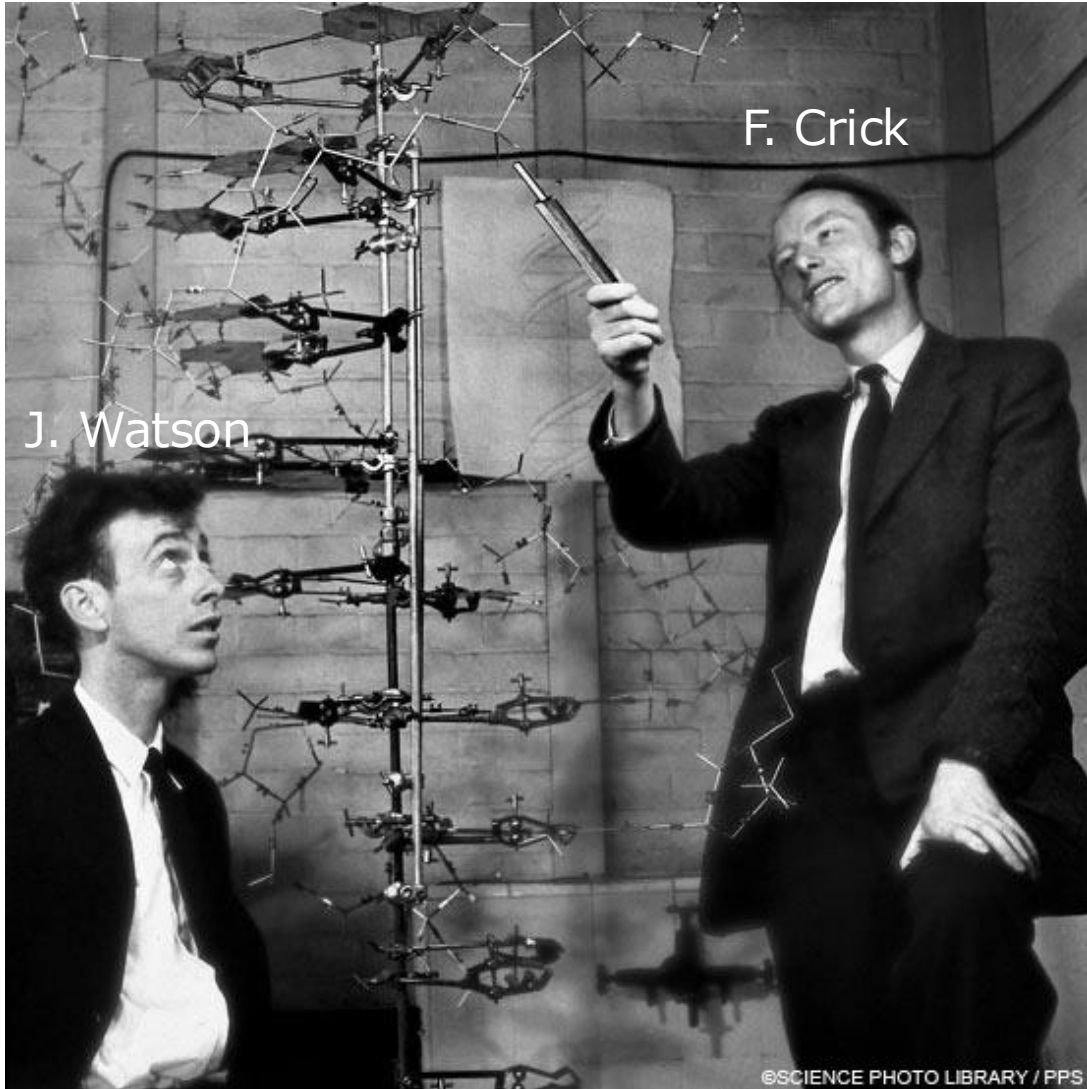
翻訳

タンパク質



細胞や生物の研究のどこに「物理」があるのでしょうか？

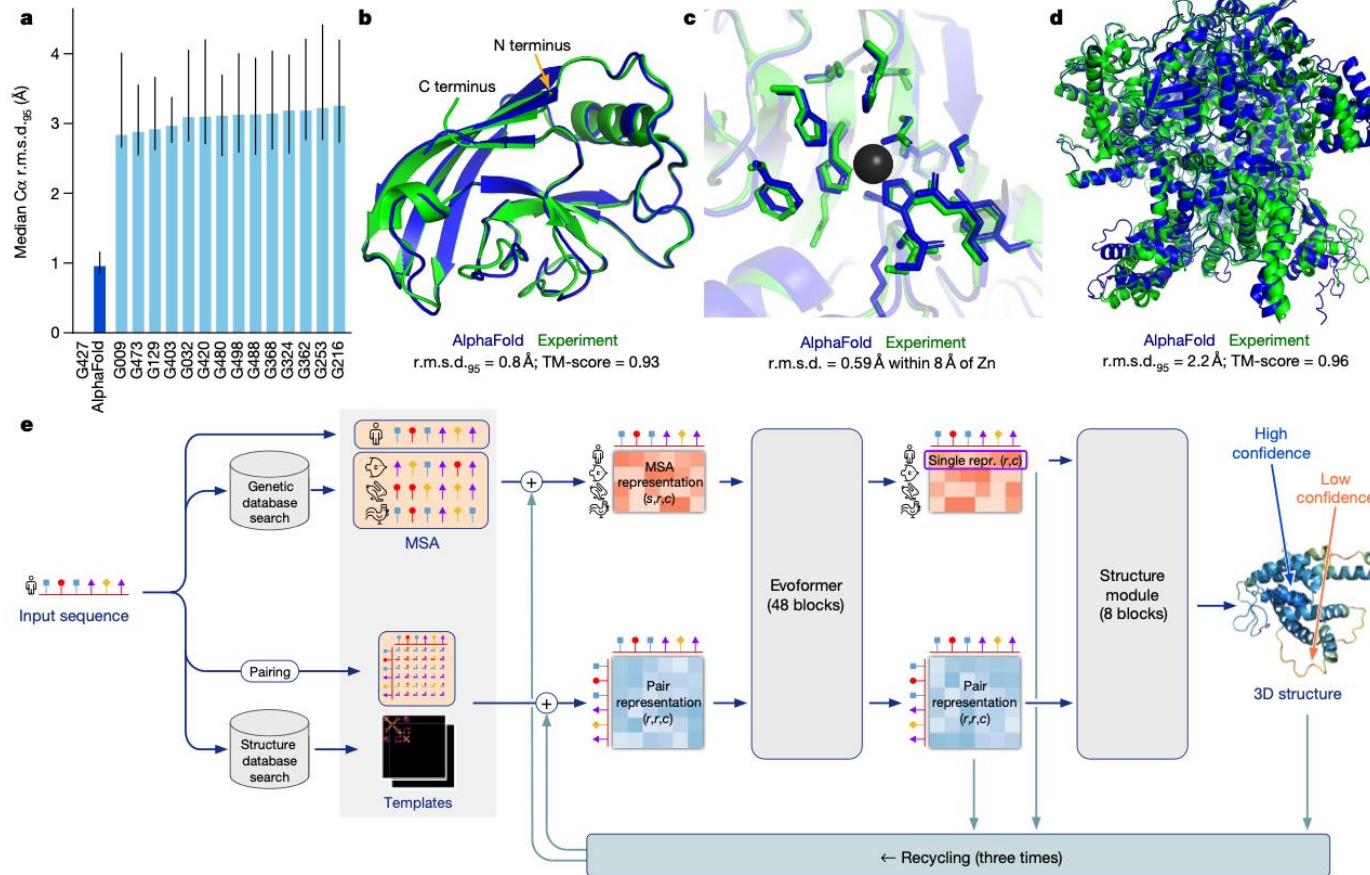
DNA二重らせんの発見（1953年）



- James WatsonとFrancis Crickは1953年にDNA二重らせん構造を発見して、分子生物学の研究の発展に大きな貢献をしました。
 - Watson, J.D, Crick, F.H.C. "Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", Nature 171 (4356) 737-738.
- **彼らが実際に行った研究は、4つの塩基とデオキシリボースとリン酸基の分子模型を使ってDNA二重らせん構造のモデルを組み上げることでした。**
 - 実際には、Maurice WilkinsやRosalind FranklinのX線回折像を参考にして、このモデルを組み上げたことが知られています。
 - Watson, Crick, Wilkinsは1962年ノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

タンパク質立体構造予測（2024年）

タンパク質の配列・立体構造のデータベースを活用した機械学習（AlphaFold、RossetaFoldなど）によってタンパク質の立体構造予測は急速に進化し、精度の高い「予測」が実現しました



Nobel Prize in Chemistry 2024



© Nobel Prize Outreach. Photo: Clément Morin
David Baker

Prize share: 1/2



© Nobel Prize Outreach. Photo: Clément Morin
Demis Hassabis

Prize share: 1/4



© Nobel Prize Outreach. Photo: Clément Morin
John Jumper

Prize share: 1/4

理論や計算機を用いた生物物理学は昔も今もホットな研究領域です

生体内におけるATPの反応

加水分解

ATPを使う

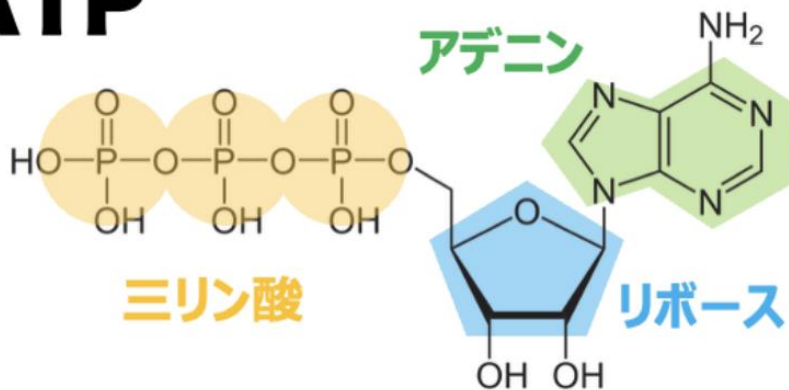
筋収縮



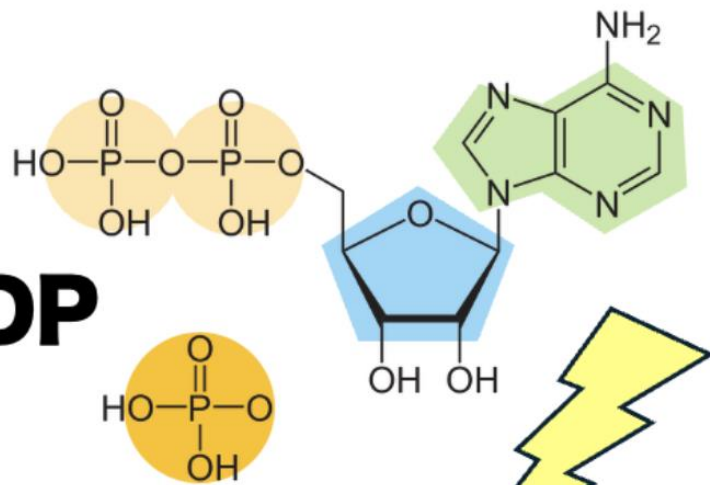
発光



ATP



ADP

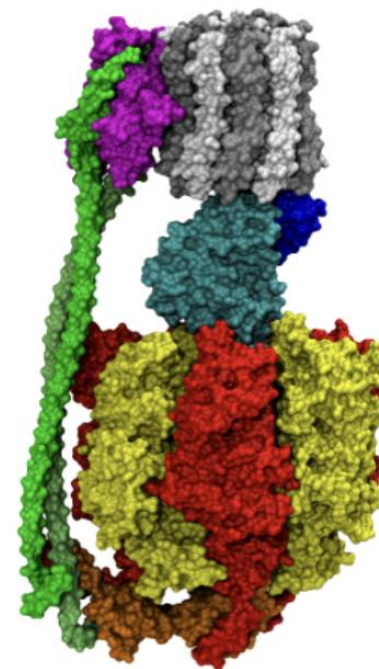


無機リン酸

エネルギー

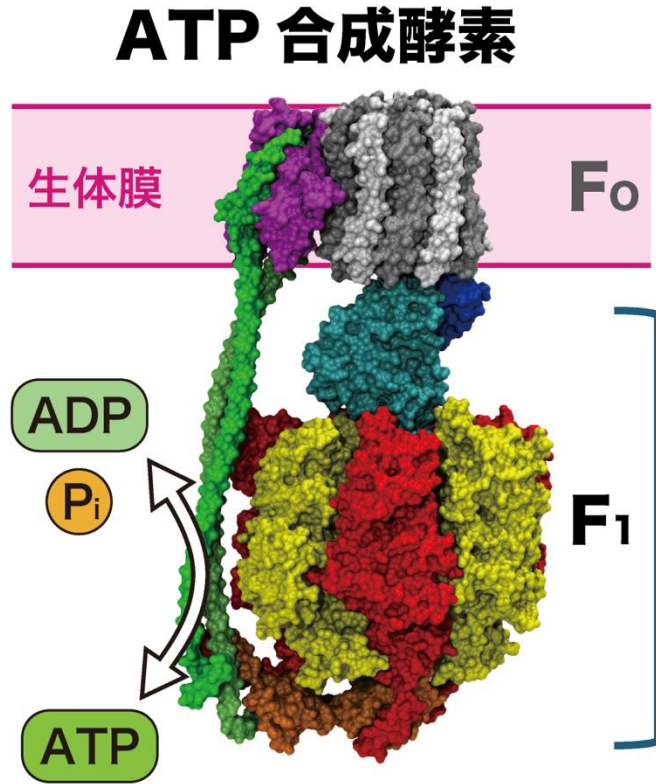
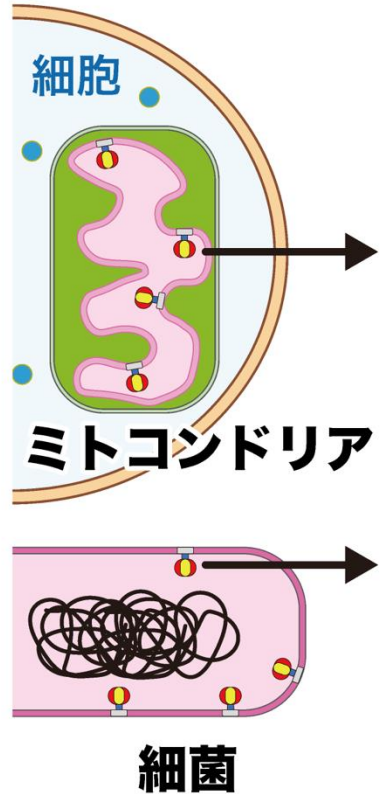
合成

ATPを生み出す

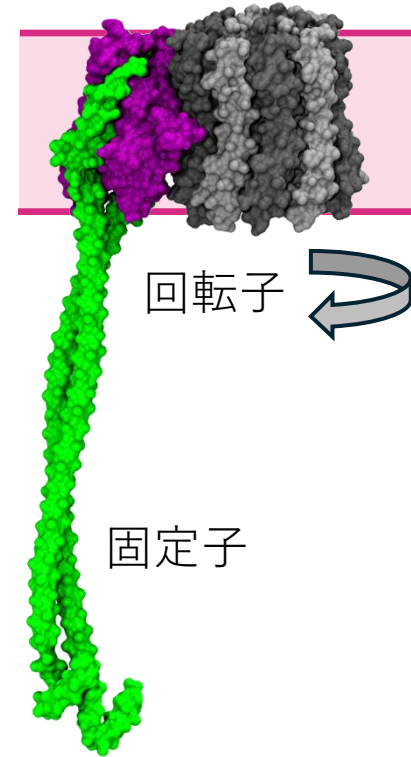


ATP合成酵素

ATP合成酵素を構成する2つのモーター

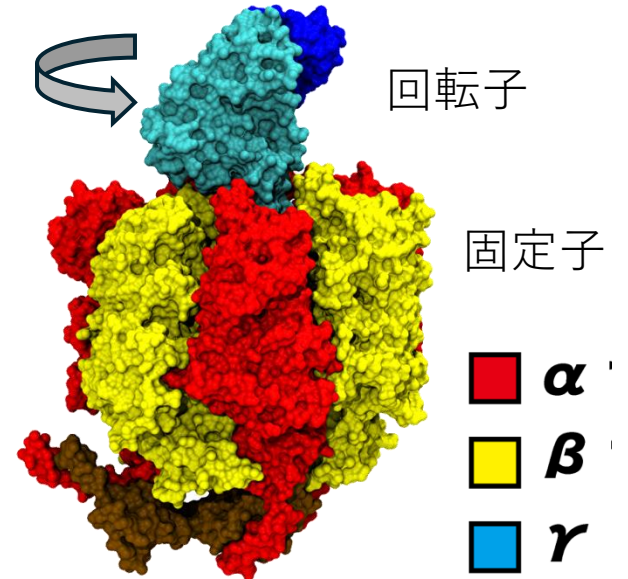


F₀ モーター



プロトンの濃度差
を利用して回転

F₁ モーター

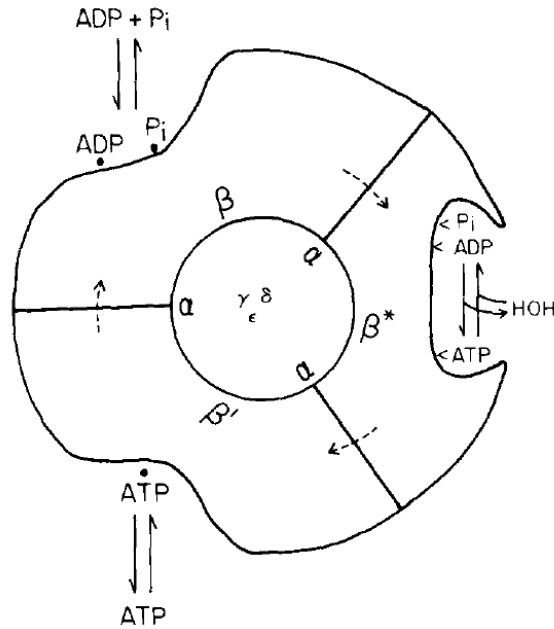


ATPの加水分解
を利用して回転

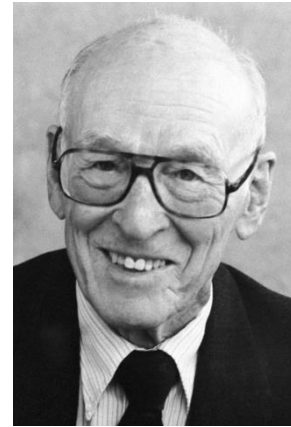
αβ界面に3つの触媒部位

F₁-ATPaseの先駆的研究

(1) Binding Change Mechanism (1982)



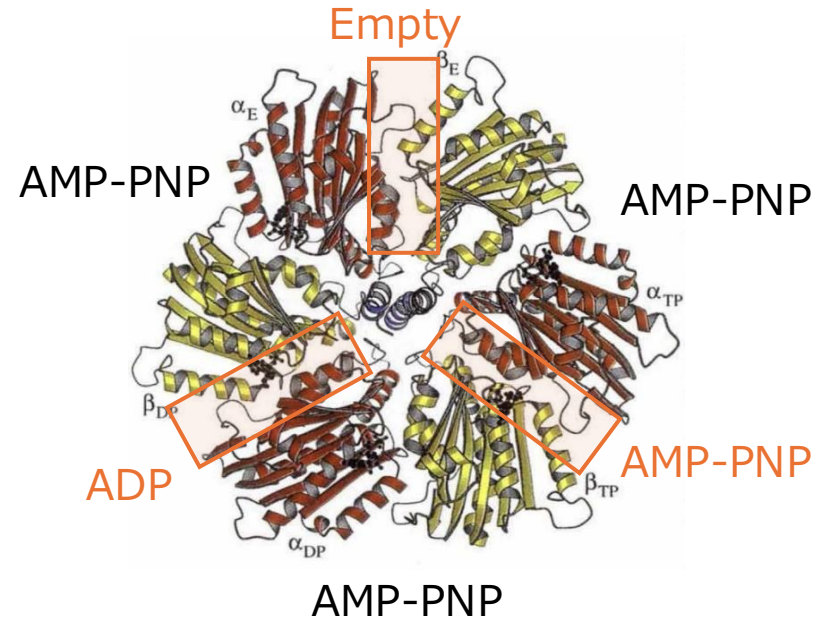
M. J. Gresser, J. A. Myers, P. D. Boyer,
J Biol Chem **257**, 12030-12038 (1982)



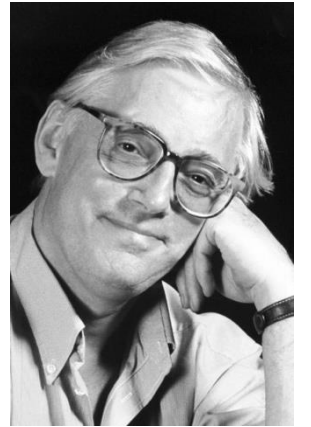
Paul D. Boyer

The Nobel Prize in
Chemistry 1997.

(2) X-ray crystal structure (1994)



J. P. Abrahams, A. G. Leslie, R. Lutter,
J. E. Walker, *Nature* **370**, 621-628 (1994).



John E. Walker

The Nobel Prize in
Chemistry 1997.

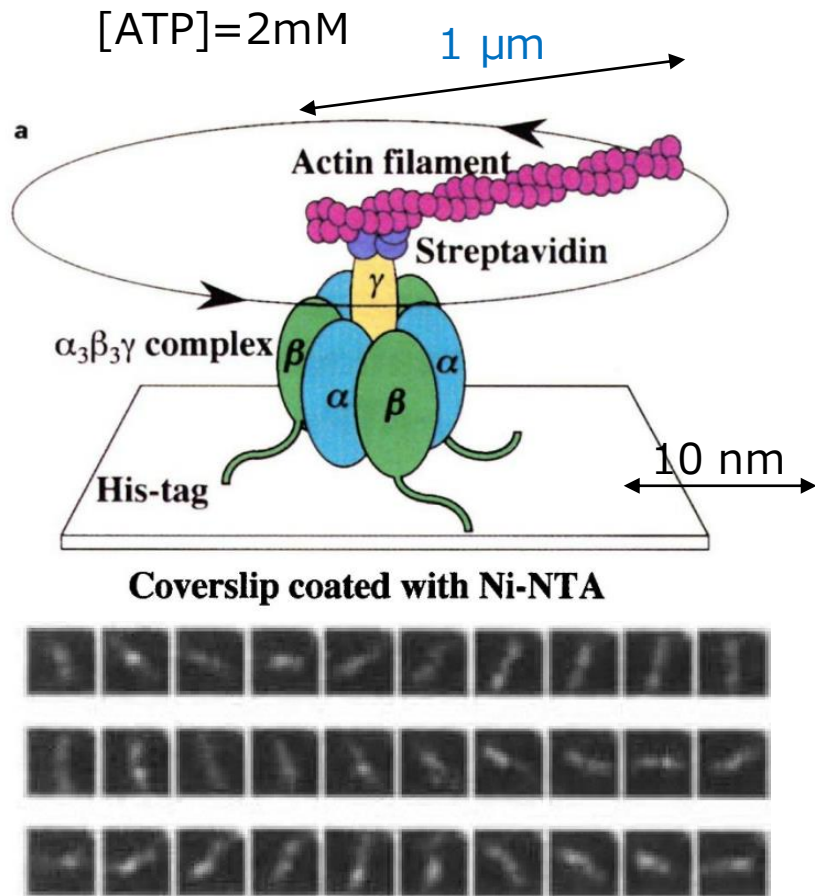
3つの触媒部位が交互に働き、
共役してγサブユニットを回転させていることを提唱。

3つの触媒部位に、
異なるヌクレオチド結合状態が含まれている。

化学サイクルとサブユニット回転のカップリング機構が確立された

ステップ回転の直接的な観察実験

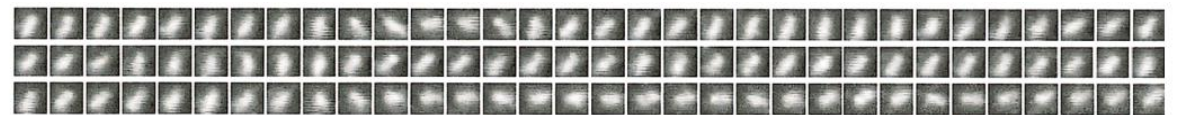
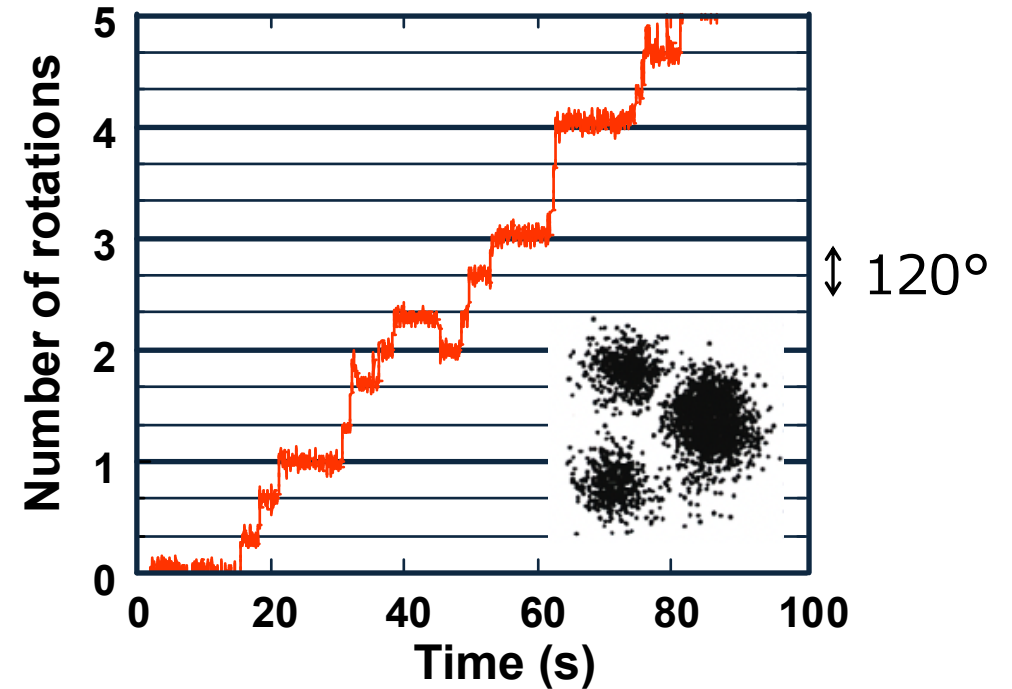
(3) 単一分子測定 (1997)



Noji, H., et al. Nature **386**(6622): 299-302 (1997), Modified

(4) ステップ回転 (1998)

[ATP] = 0.02 μ M, Actin length = 1.1 μ m



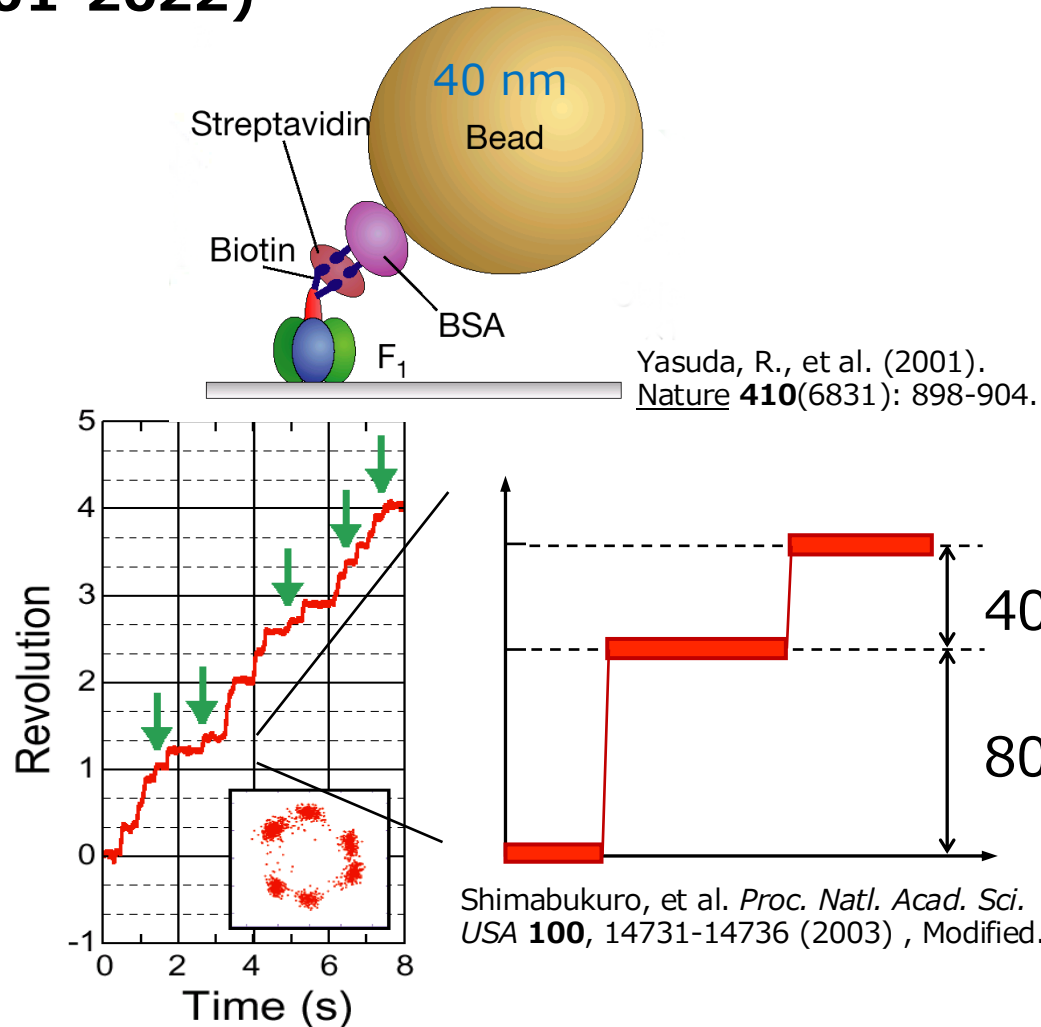
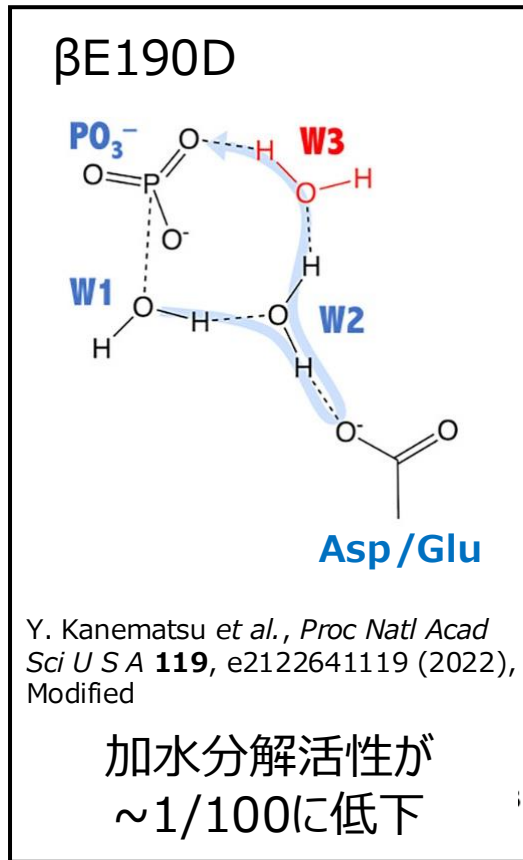
R. Yasuda, H. Noji, K. Kinosita, Jr., M. Yoshida, *Cell* **93**, 1117-1124 (1998).

単一分子測定により、F₁-ATPaseが回転が示された

ステップ回転はサブステップ回転で構成される

(4) サブステップ回転(2001-2022)

Bacillus PS3 (TF₁)



その他の生物種

ヒトミトコンドリア F₁ (hMF₁)

65° + 25° + 30°

Suzuki et al., JBC 2014

ウシミトコンドリア F₁ (bMF₁)

10~20° + 60~70° + 40°

Kobayashi et al., PNAS 2020

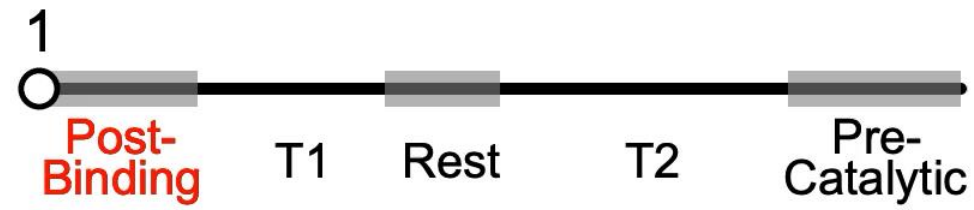
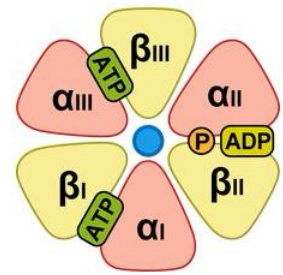
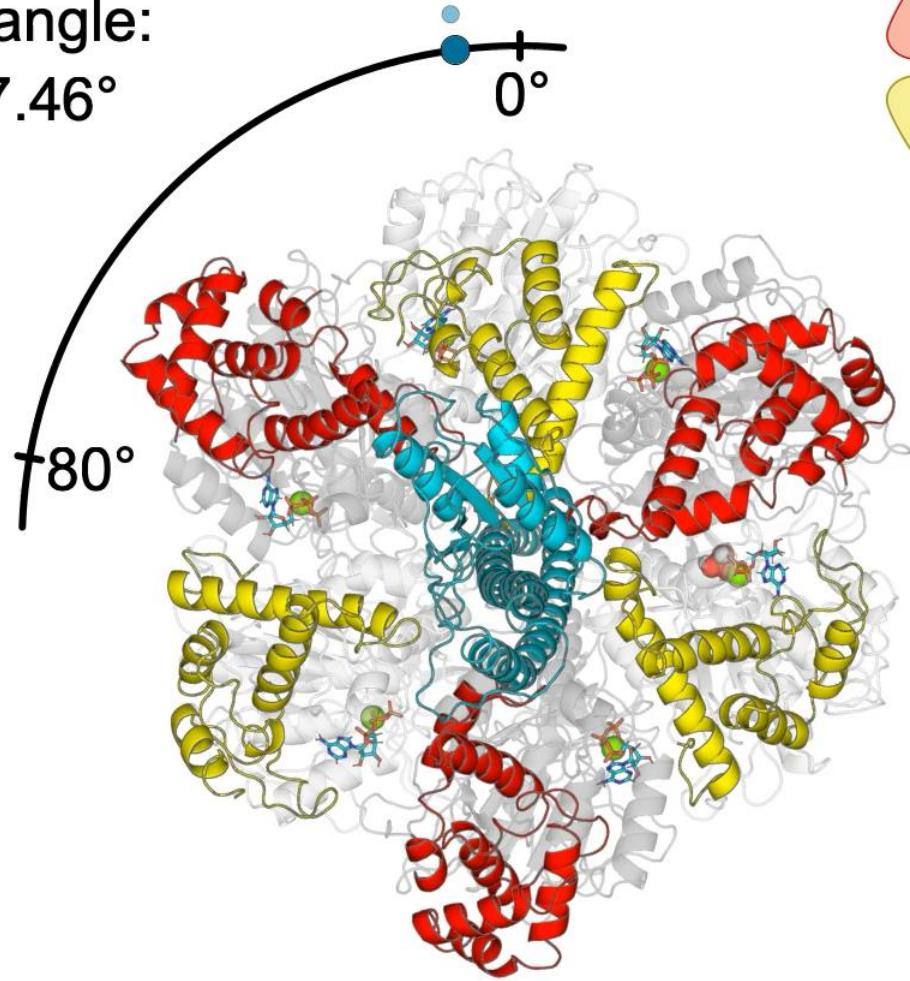
大腸菌 F₁ (EF₁)

85° + 35°

Bilyard et al., PHILOS T R SOC B 2013

Post-Binding

γ angle:
7.46°



分子動力学シミュレーション

- タンパク質など様々な分子の動きを予測できる
- 古典力学に基づきニュートンの運動方程式を解く

古典力学

原子にかかる力 $F = ma$ 原子の加速度
原子の質量

分子動力学

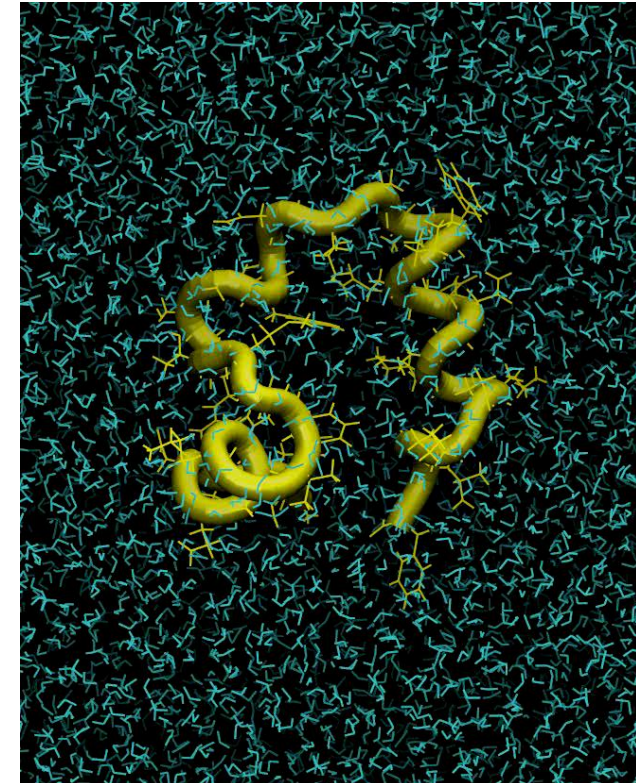
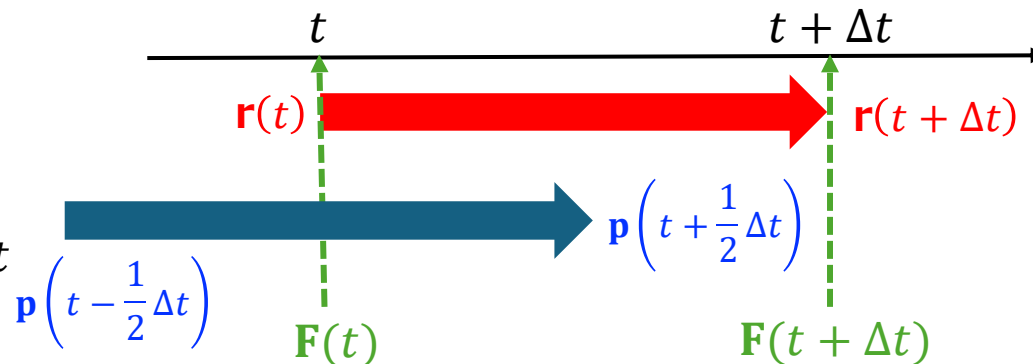
(計算機シミュレーション)

非常に短い時間刻み Δt (10^{-15} 秒 = 千兆分の1秒) で
連立方程式を繰り返し計算する

例: 1 ミリ秒の分子運動 \Leftrightarrow 1 兆回の繰り返し計算

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \frac{\mathbf{p}_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) \Delta t}{m_i}$$

$$\mathbf{p}_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = \mathbf{p}_i\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \mathbf{F}_i(t)\Delta t$$

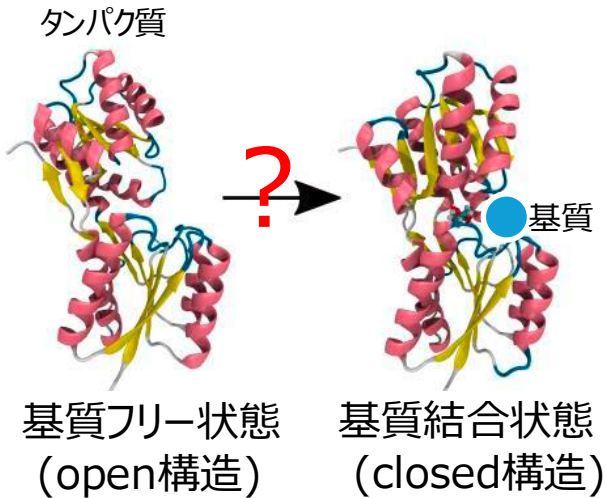


新しい計算手法の開発

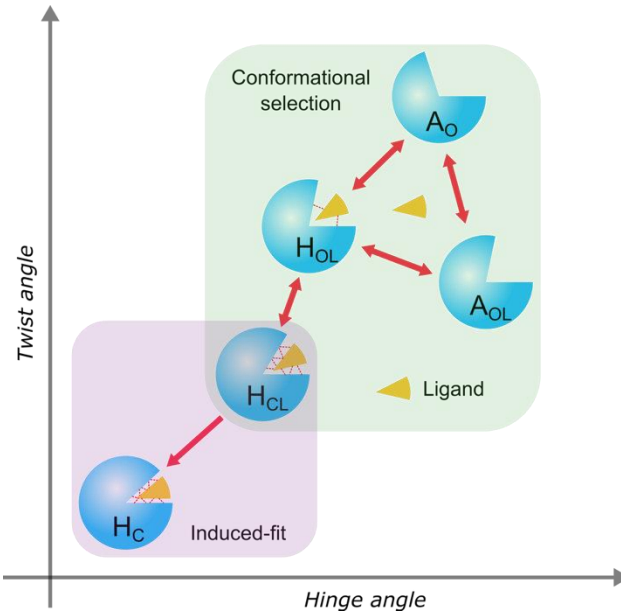
■ タンパク質や核酸などの動的構造と機能

例：基質の結合に伴うタンパク質構造の変化を理解したい

Ribose-binding protein (RBP)

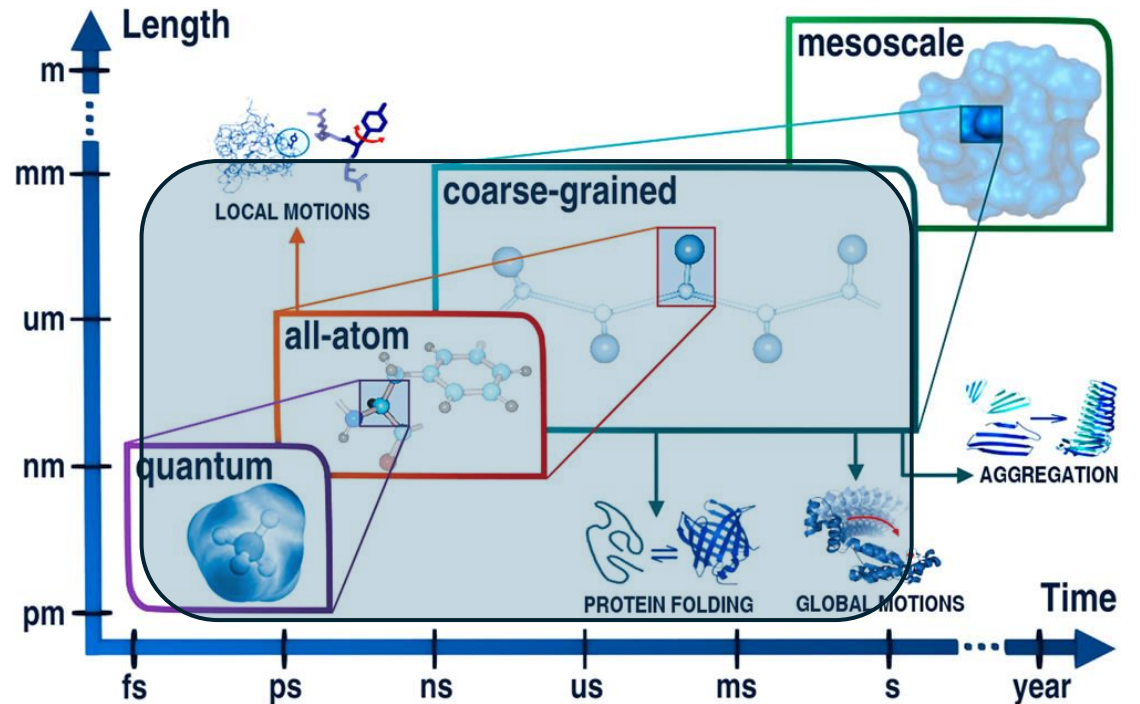


Conformational Selectionと Induced Fitのハイブリッドモデル



多くの生体分子の構造・機能ダイナミクスは、ミリ秒より遅い

■ 広い時空間スケールの構造探索



全原子 (all-atom) モデルを用いた分子動力学 (MD) では、広い時空間スケールをカバーできなかった

計算機の中の「物理学」



2009年からGENESISという分子動力学ソフトウェアを開発し、高速化・高機能化をしてきました。この開発において、「物理学」の基礎に基づく「理論」がたくさん使われています。

量子/古典混合モデル

原子粒度モデル

粗視化粒度モデル

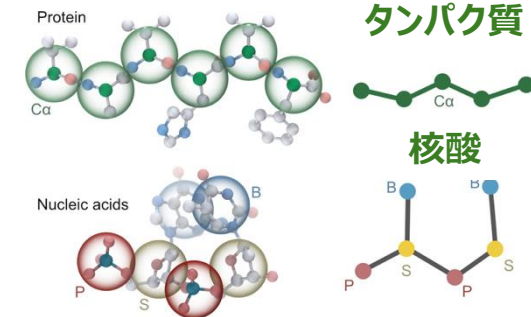
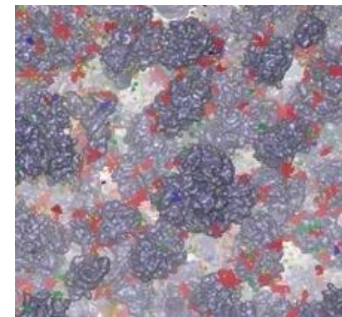
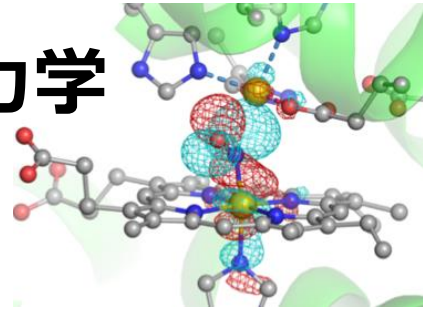
量子力学

古典力学

熱力学

タンパク質

核酸



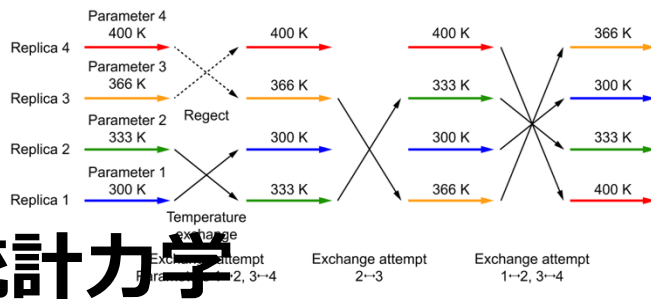
Yagi et al., *JCTC* 15, 1924-1938 (2019)

Yu et al., *eLife* 5, e19274 (2016)

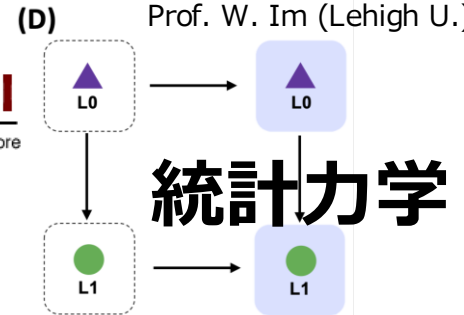
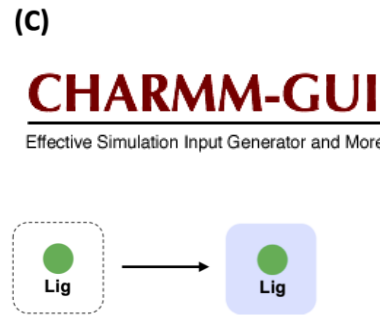
Tan et al. *PLoS Comp. Biol.* 18, e1009578 (2022)

効率の良い構造探索手法

- REMD
- MREM
- REUS
- gREST
- GaMD
- GaREUS

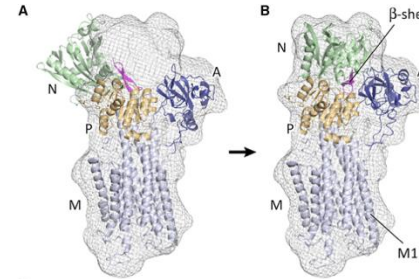


自由エネルギー計算法



統計力学

データ駆動シミュレーション



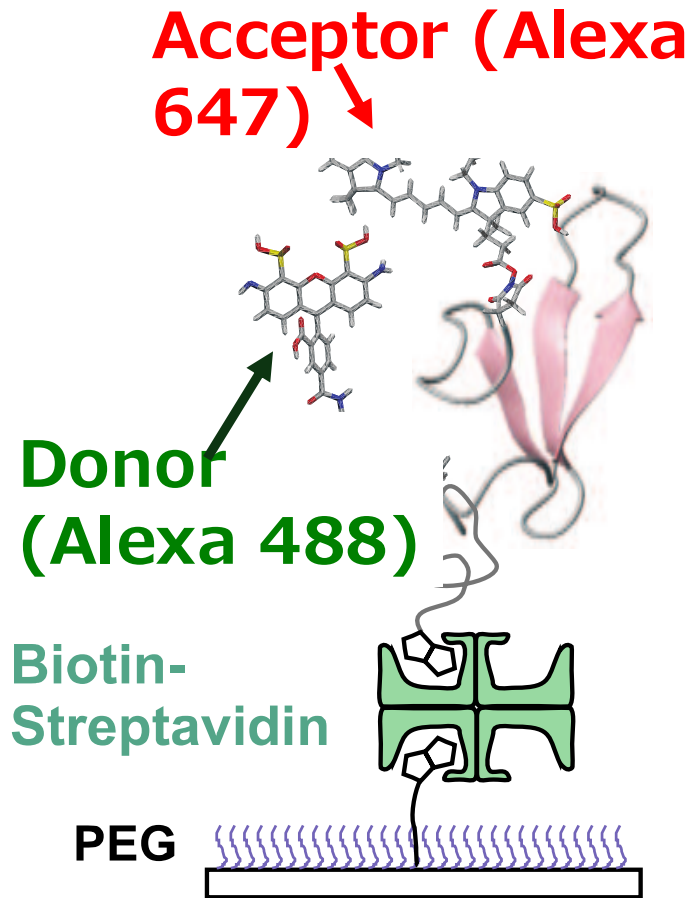
Cryo-EM data

情報科学

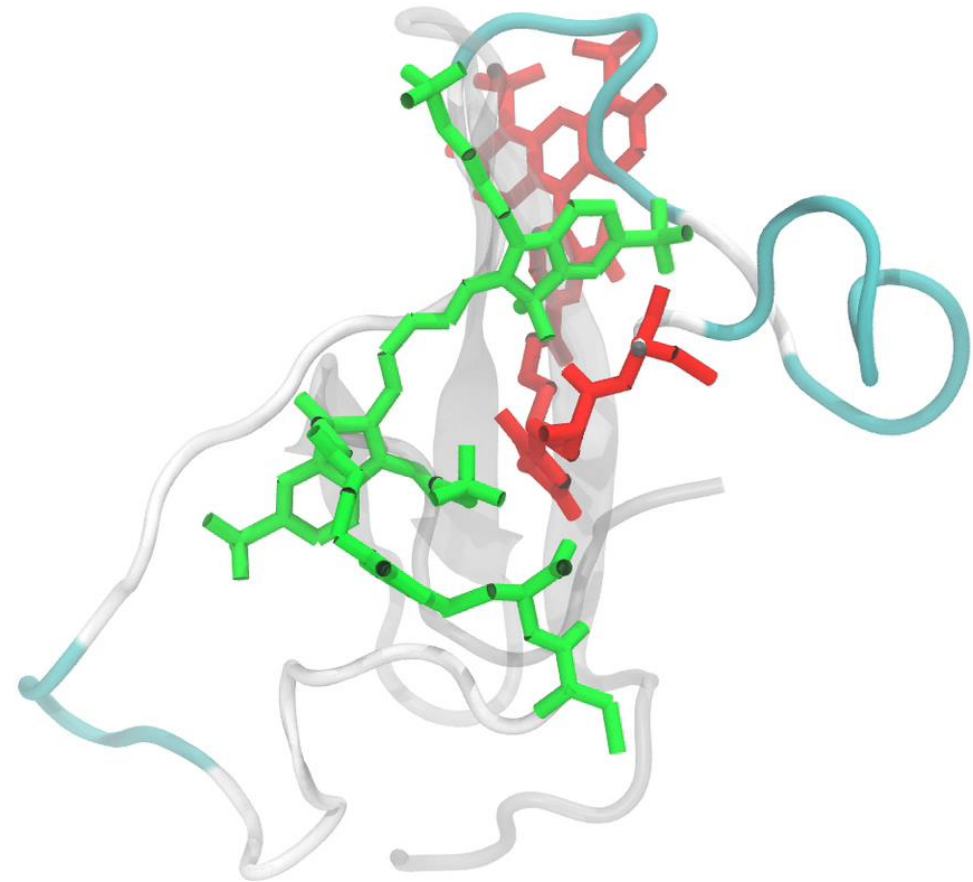
統計力学

蛋白質折れ畳み

FRET experiment setup



WW-domain (37 residues)



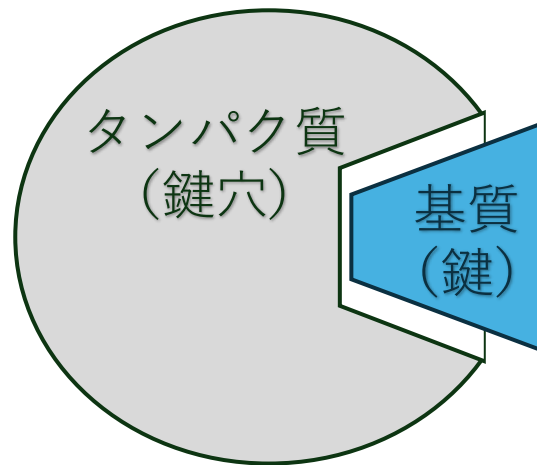
H. S. Chung, K. McHale, J. M. Louis, and W. A. Eaton, *Science* **335**, 981 (2012).

Y. Matsunaga and Y. Sugita, *eLife* **7**, e32668 (2018).

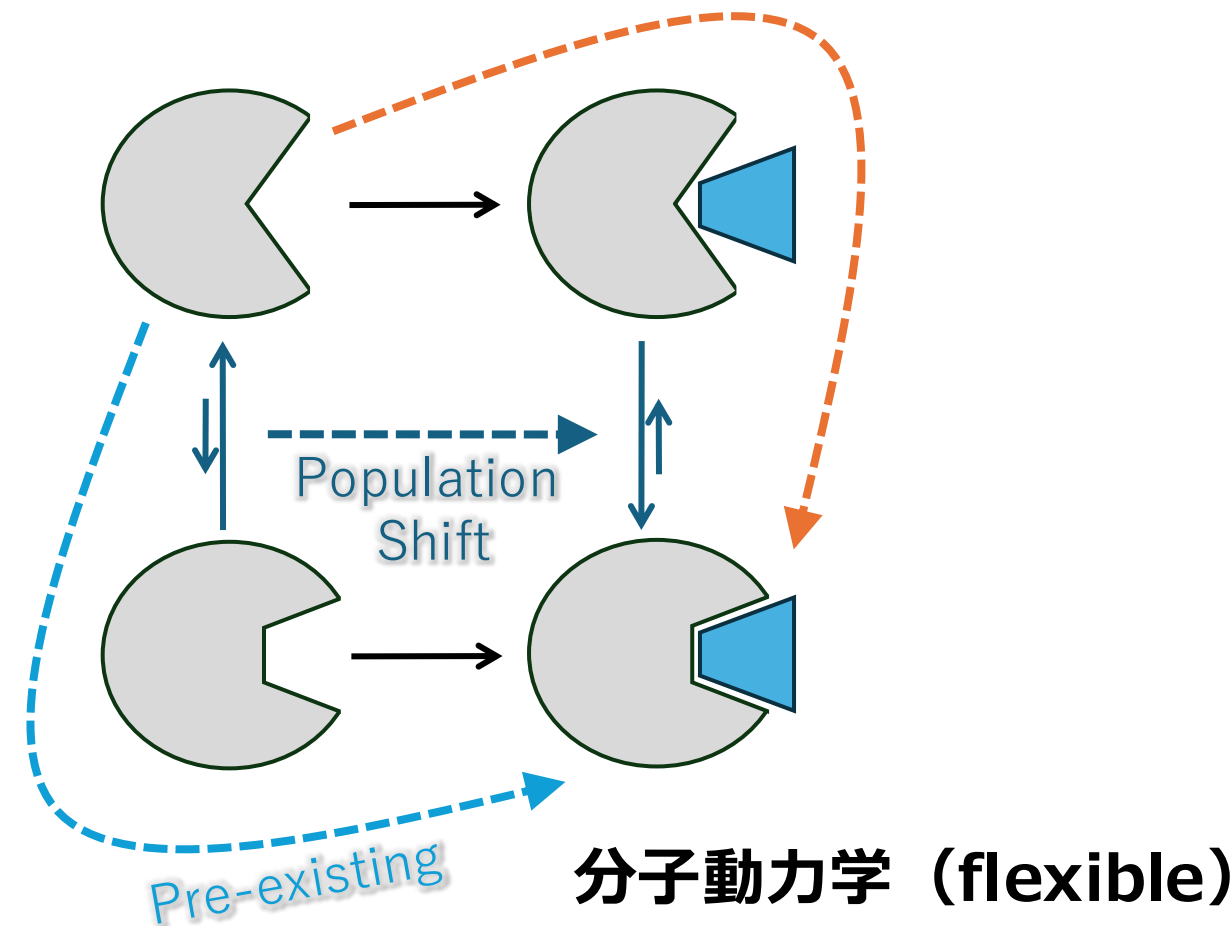
タンパク質の分子認識

- タンパク質は、特定の分子（基質）を認識し機能を発現する

Docking
(Rigid)

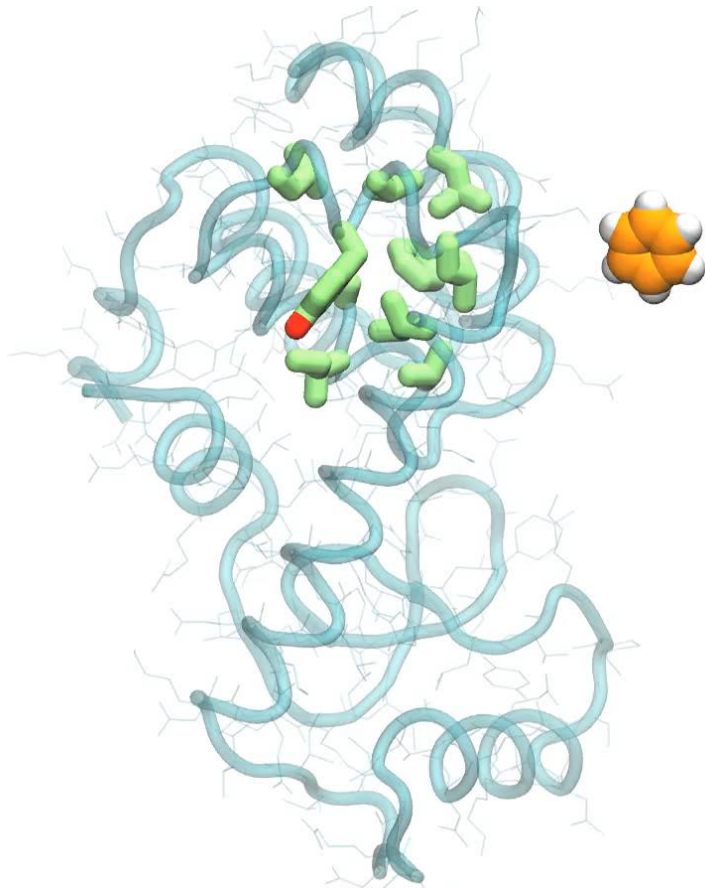


古典的な「鍵と鍵穴モデル」(左)と、
ダイナミクスを考慮した「平衡シフトモデル」(右)

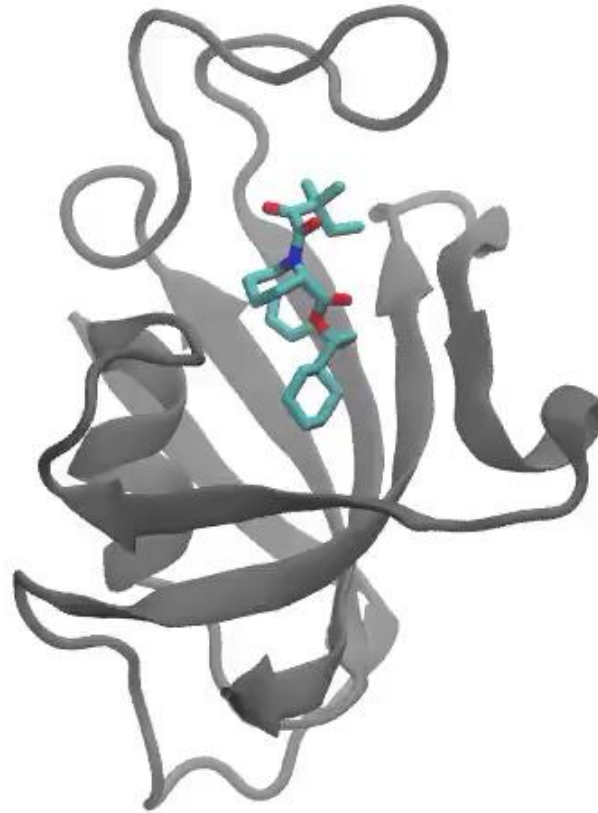


創薬への応用：インシリコ創薬

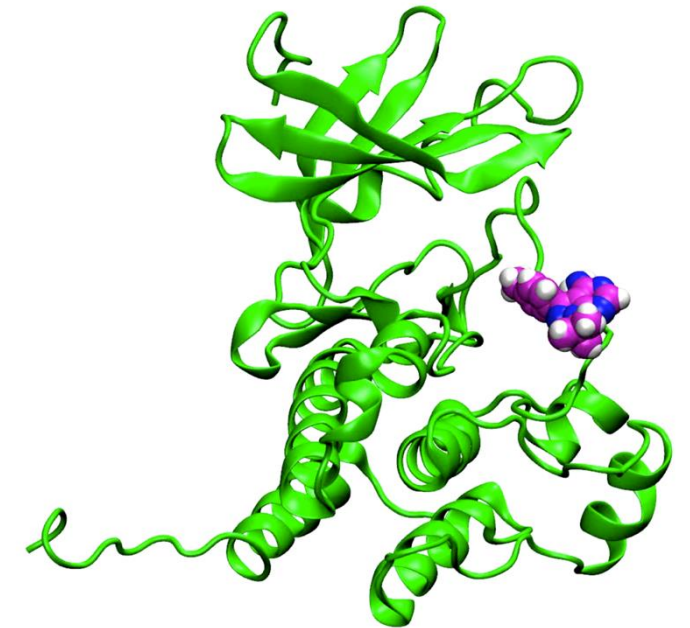
薬剤候補化合物がどのように結合し、構造変化を制御できるのか？



T4 Lysozyme L99A



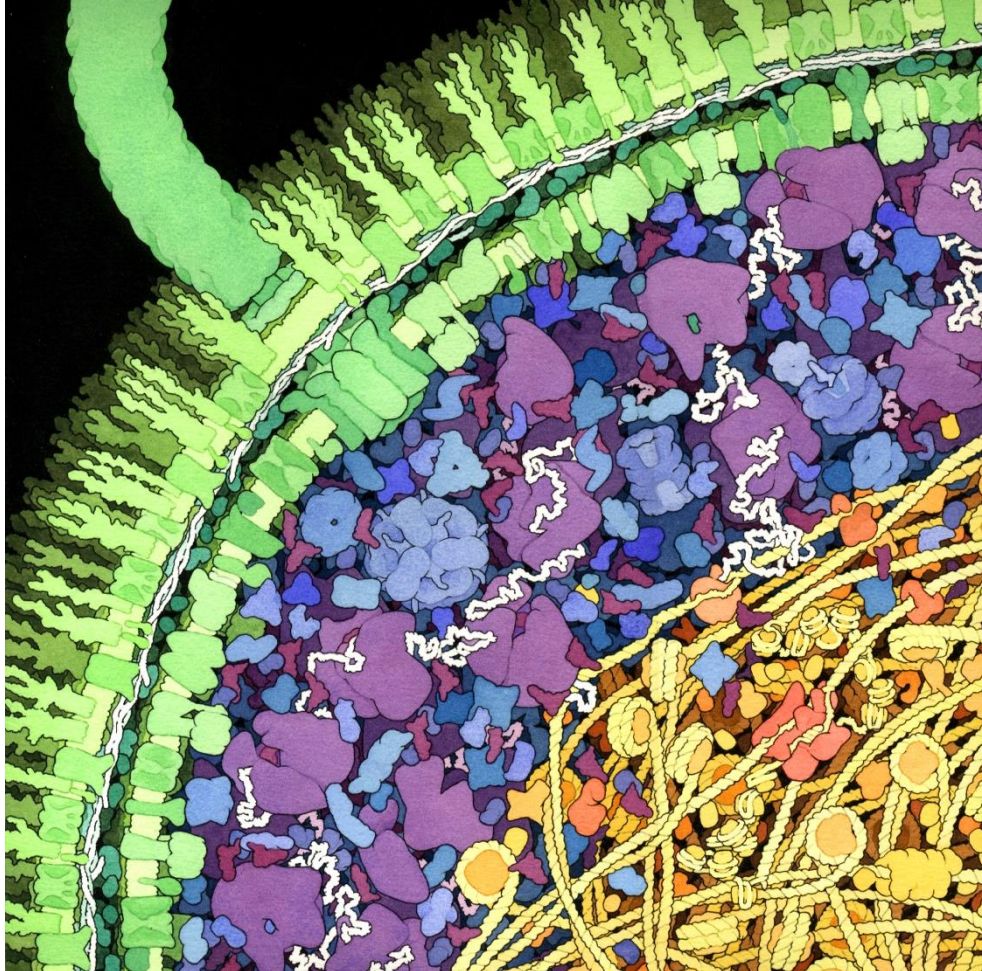
FKBP



c-Src kinase

細胞の中の「物理学」

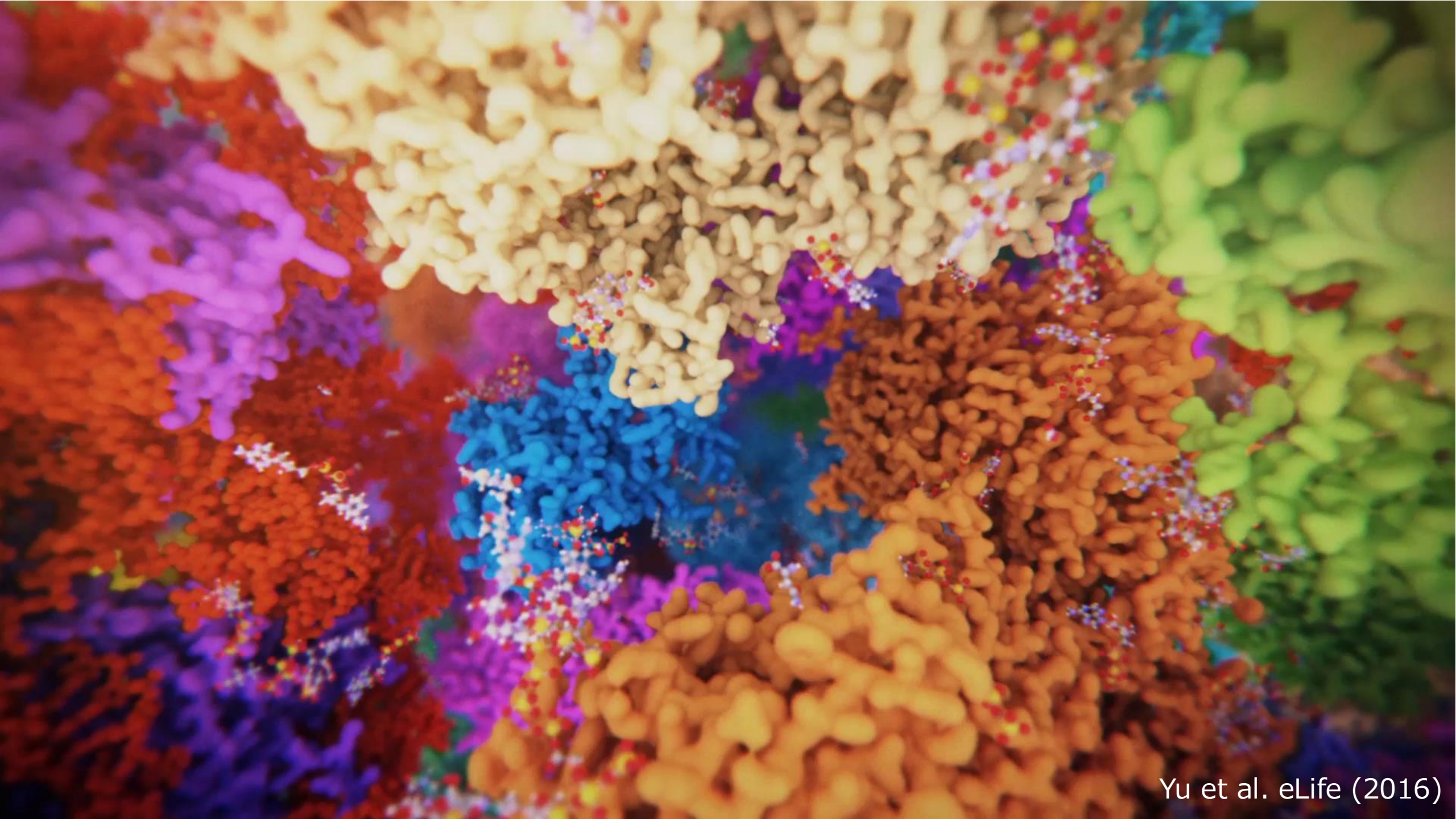
大腸菌 (E. coli) の模式図



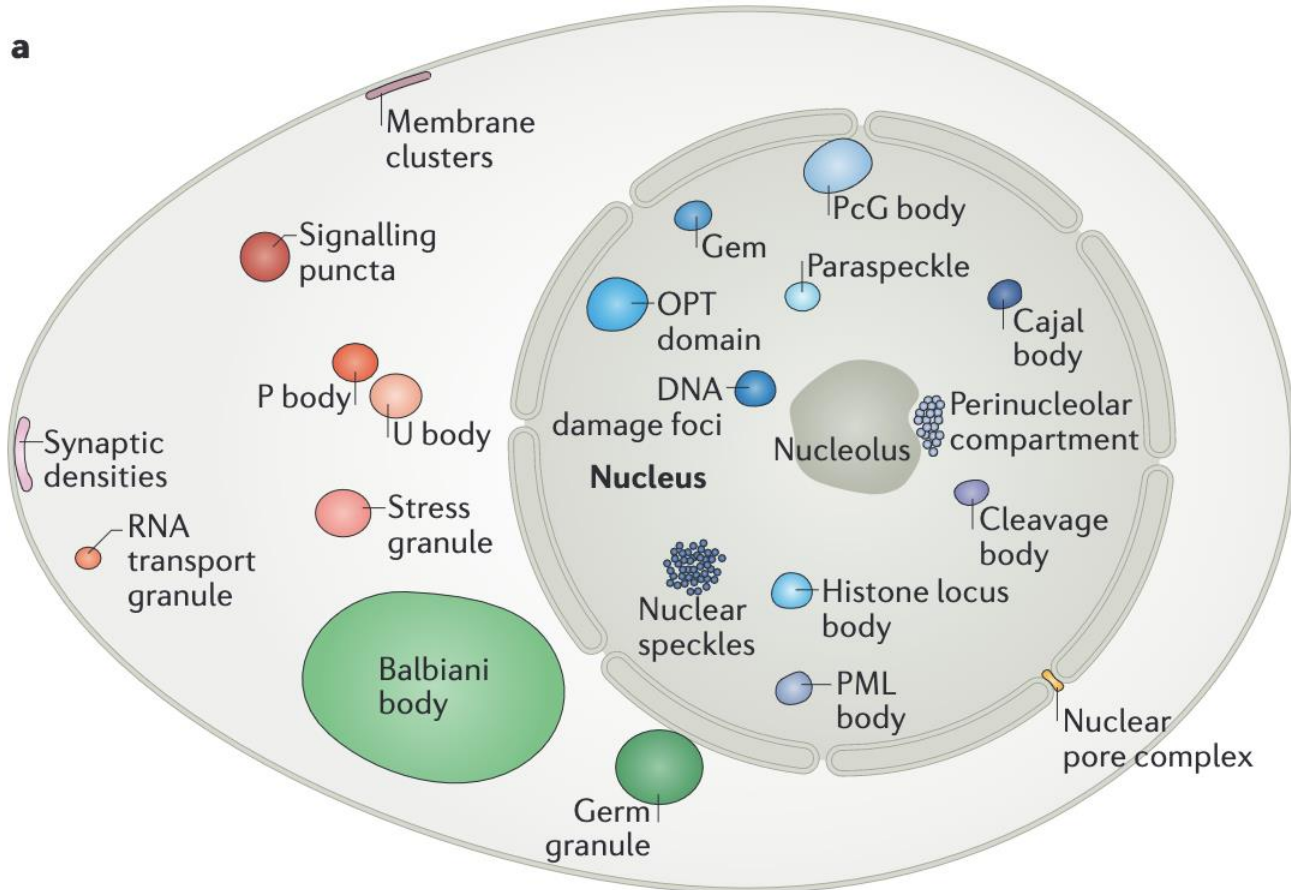
(Illustrated by D. Goodsell)

- 大腸菌細胞内のタンパク質やRNAの濃度は300-400mg/ml
- 細胞内の体積の20-40%は生体分子で占められている
- 細胞内分子混雑環境は、タンパク質など生体分子の構造・ダイナミクス・機能にどのような影響を与えるでしょうか？

Zimmerman and Minton, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* (1993) 22: 27-65.

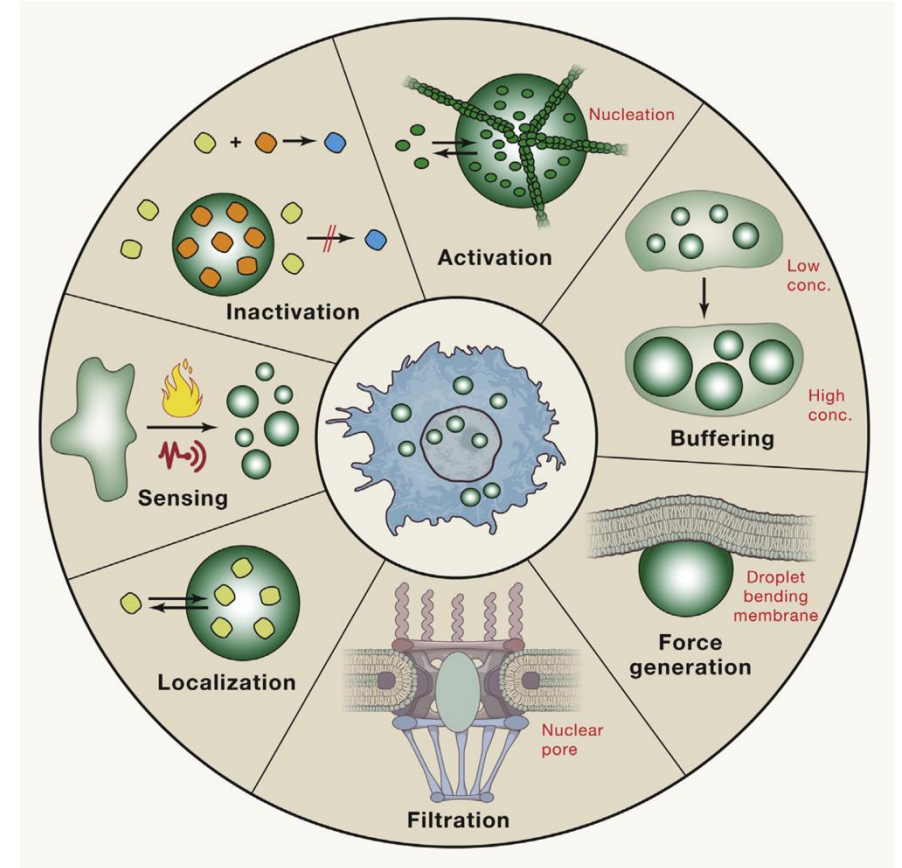
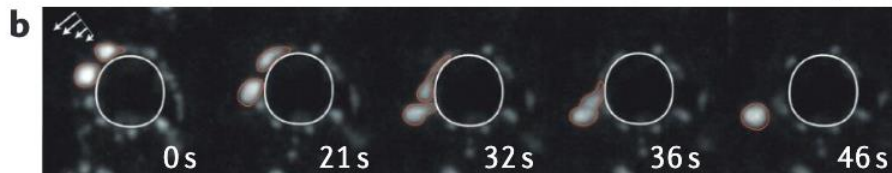


膜のないオルガネラ (液液相分離)



Banani et al. 2017 *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*

5 μ m



Alberti et al. 2019 *Cell*

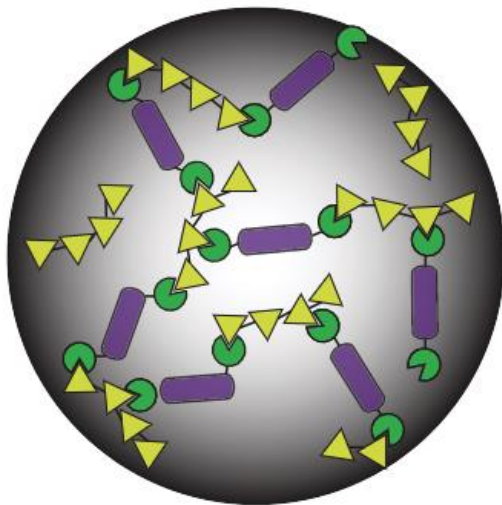
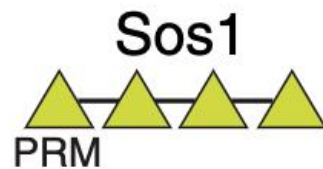
Names of LLPS in biology:

- Biomolecular Condensates
- Membraneless Organelles
- Liquid Droplets

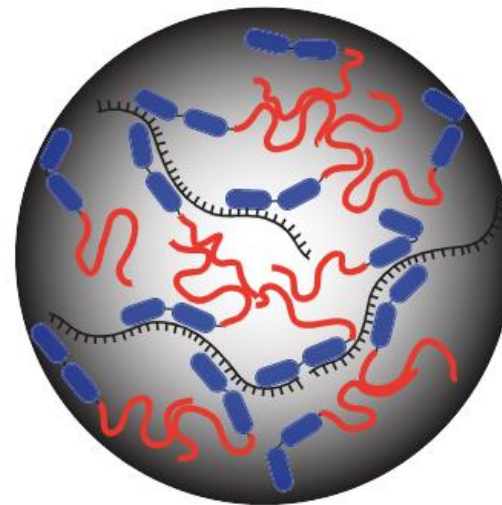
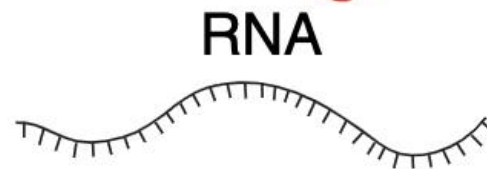
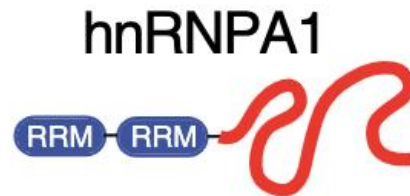
液液相分離を実現するメカニズム

天然変性蛋白質やRNAなどの柔らかい分子に働く多価相互作用が重要である

A Multivalent Proteins

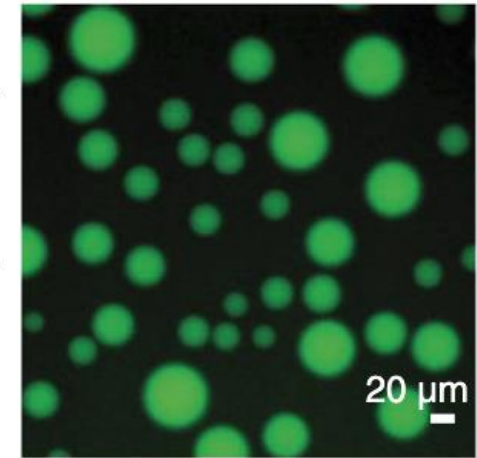


Disordered Proteins

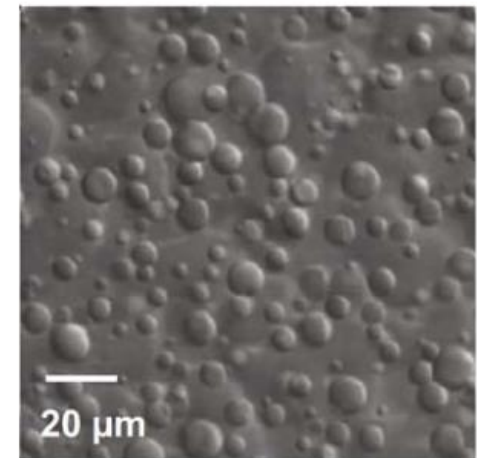


B

SH3₄+PRM₄



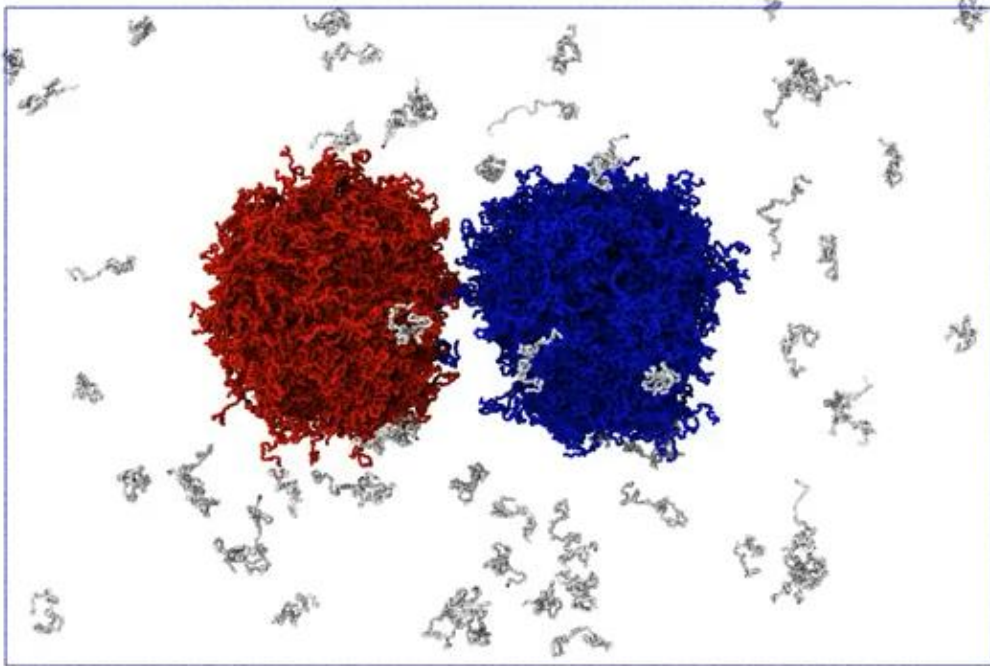
hnRNPA1



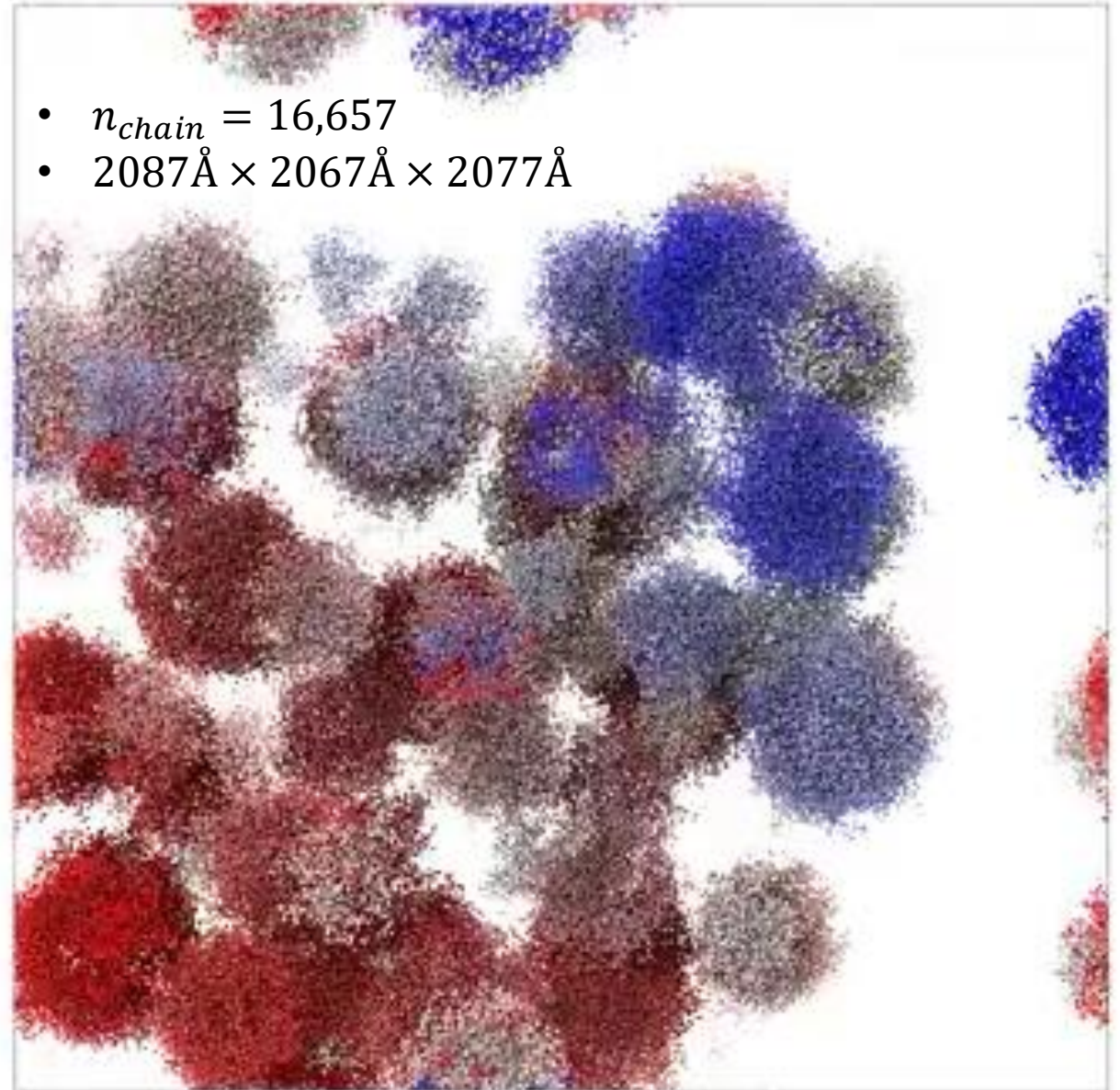
液滴の融合過程のシミュレーション

Component: TDP-43-LCD

- $n_{chain} = 1,000$
- $1000\text{\AA} \times 1000\text{\AA} \times 1500\text{\AA}$



- $n_{chain} = 16,657$
- $2087\text{\AA} \times 2067\text{\AA} \times 2077\text{\AA}$



まとめ

- 計算生物物理学の手法を用いることで、細胞内の分子を観て、その機能の詳細を調べることができます。
- そのために、分子動力学計算、電子状態理論、機械学習などが盛んにもちいられています。計算機シミュレーションで細胞の中を観るためにも、「物理学」の理論が使われています。
- さらに、細胞内の生命現象そのものを理解するために、「物理学」に基づく解釈が必要です。
- ワトソン・クリックの「DNA二重らせん」構造の発見から近年のAlphaFoldによるタンパク質立体構造予測に至る「計算生物物理学」の長い歴史があります。今後も多くの発見が期待されています。