物質・生命一般

「シミュレーションで分かる脳と生体」

細胞膜タンパク質の自己組織化と構造ゆらぎ

石川顕一
http://ishiken.free.fr

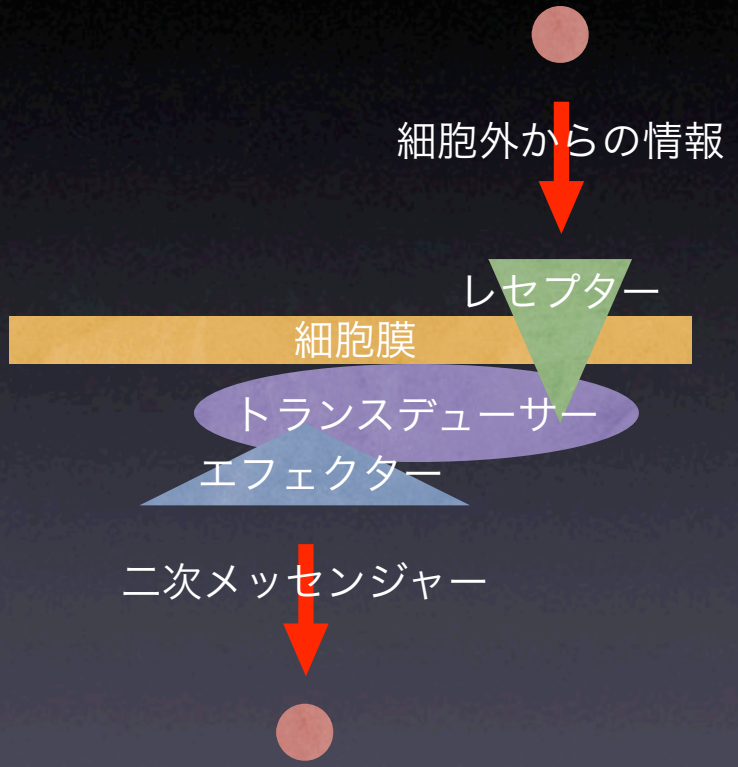
工学部システム創成学科Bコース
（シミュレーション・数理社会デザインコース）

石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

細胞膜タンパク質の自己組織化

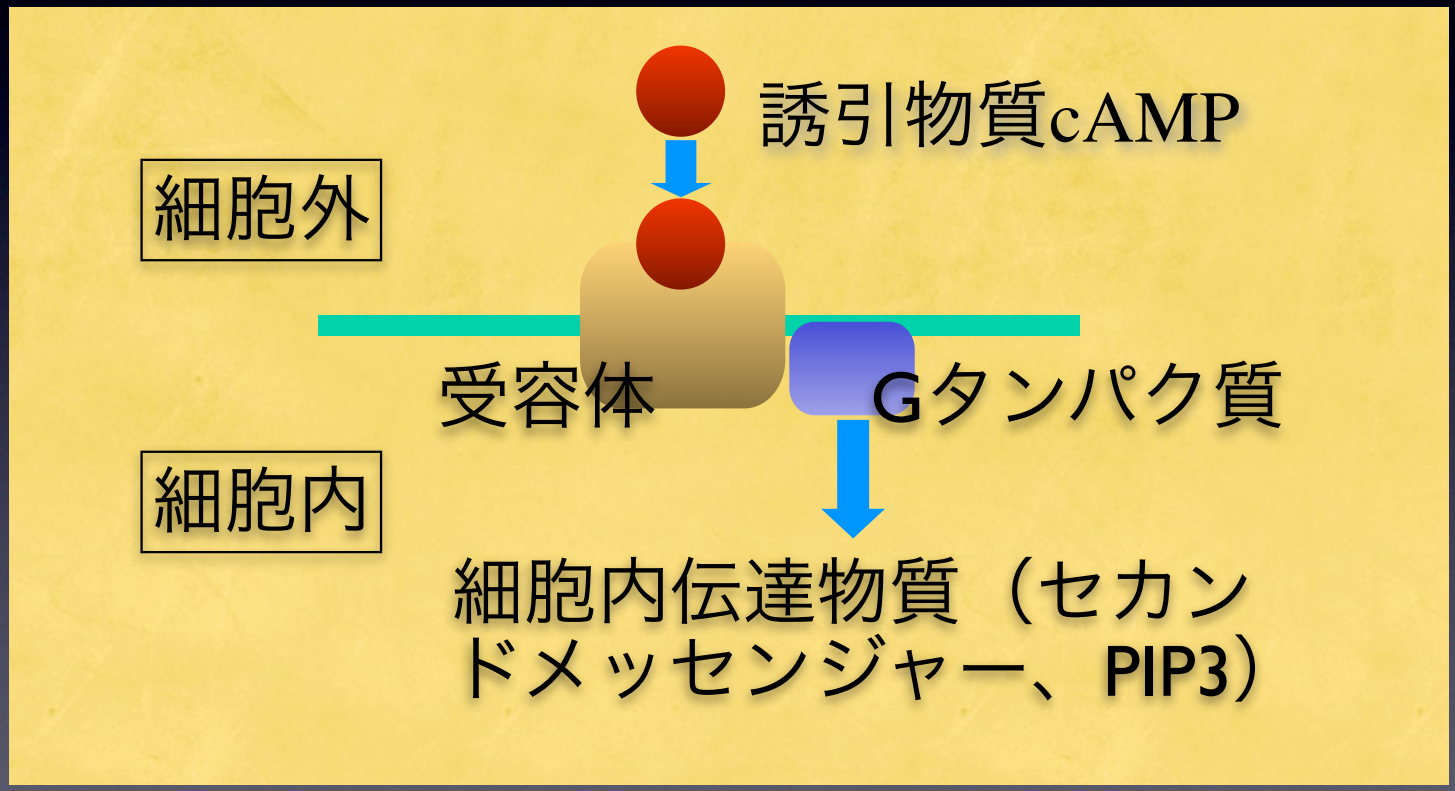
細胞内情報伝達経路

- レセプター
  細胞外から情報を受け取る
- トランスデューサー
  レセプターが受け取った情報をエフェクターに渡す
- エフェクター
  二次メッセンジャーを生産
  さらに下流に情報を伝える

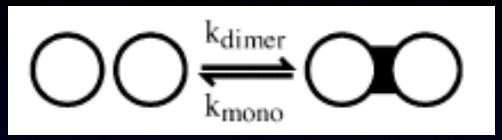


細胞内情報伝達

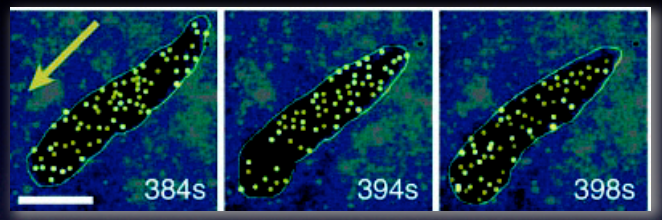
細胞性粘菌の場合

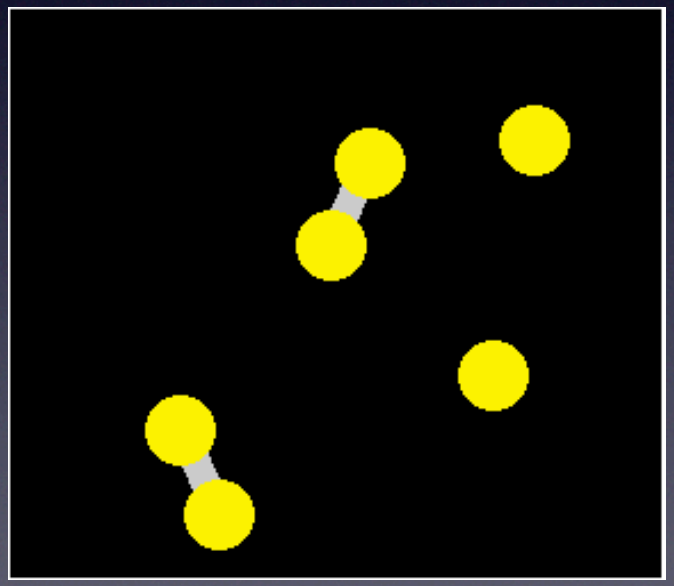


２量体化



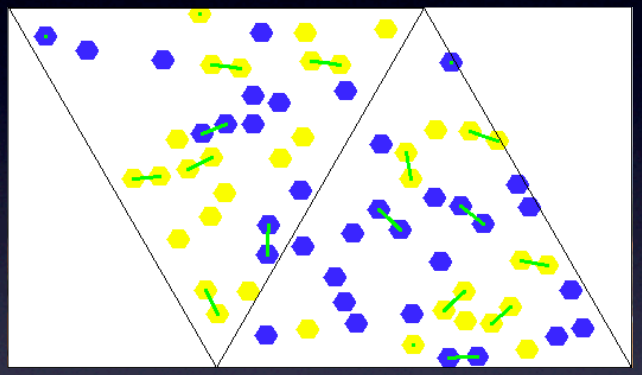
- 細胞膜タンパク質（受容体、レセプター）はひんぱんに２量体化する。
  - 同種のタンパク質
  - 異なる種類のタンパク質
- 情報伝達における役割は不明。





シミュレーションモデル

- ２次元表面での個々のタンパク質
- 拡散
- 反応（２量体化と単体化）

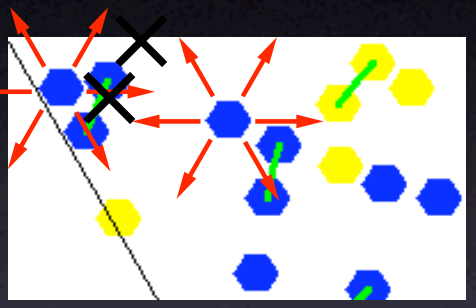


- ２次元表面での個々のタンパク質
  - 細胞膜タンパク質を正六角形で近似
  - 周期的境界条件をもつ斜交座標系（一辺=0.25 nm）
  - 色の違いで構造の違いを表す

拡散

タイムステップ Δt の間に

- P_{move}の確率で６方向にランダムに移動
- 他のタンパク質と衝突しそうになったら移動しない

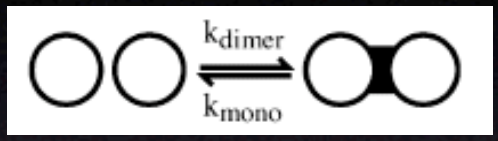


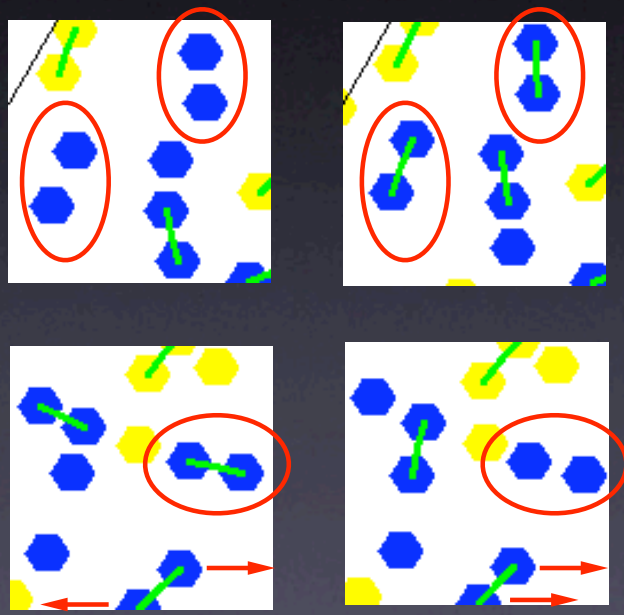
ランダムウォーク

http://www.geocities.co.jp/Hollywood/5174/bd2f.html

２量体化と単体化

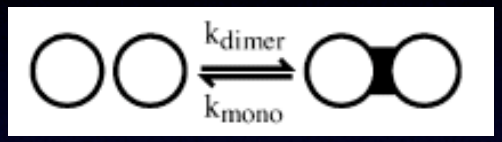
- 単体の場合
  - 一定距離l_{dimer}内に他の単体がいれば、P_{dimer}の確率で反応して二量体を形成
- 二量体の場合
  - P_{mono}の確率で単体に戻る
  - 結合の相手との距離が一定以上に開こうとしたら追従して移動



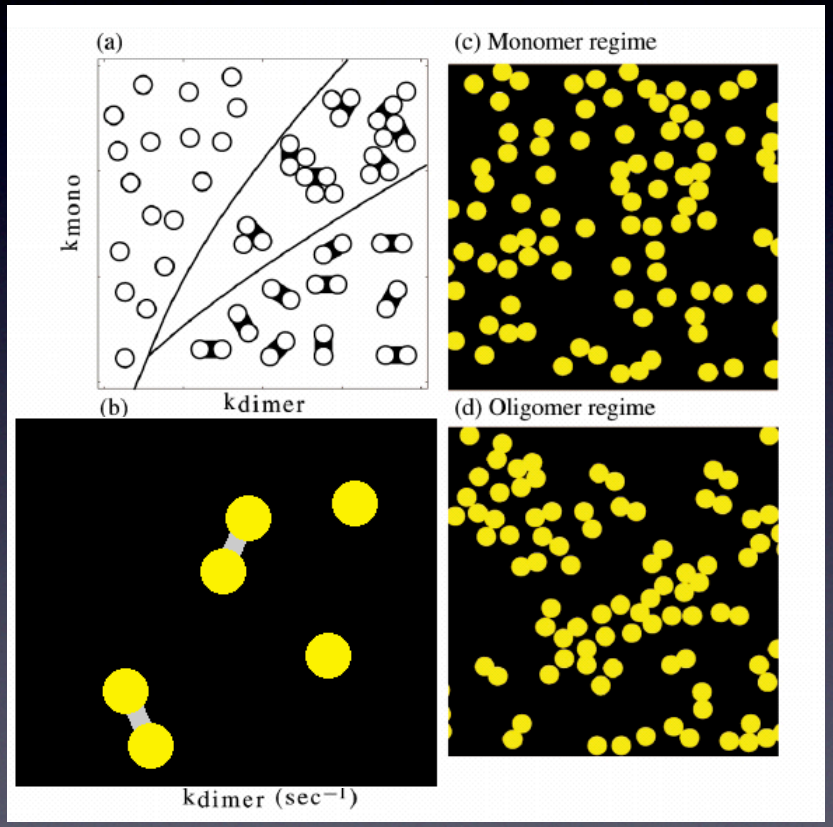


タンパク質間には引力も斥力も働かない。

２量体化による集合現象

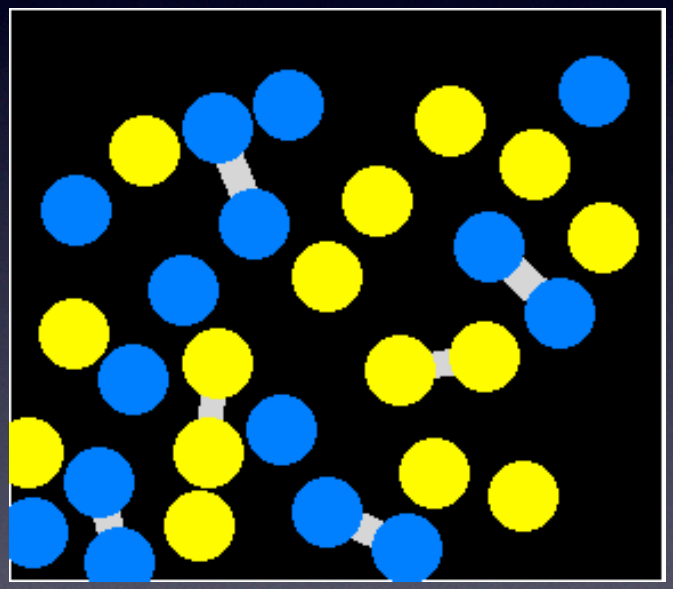


- タンパク質間に引力がなくても、２量体化だけで集合する。
- 集合の程度は、反応速度定数に依存する。



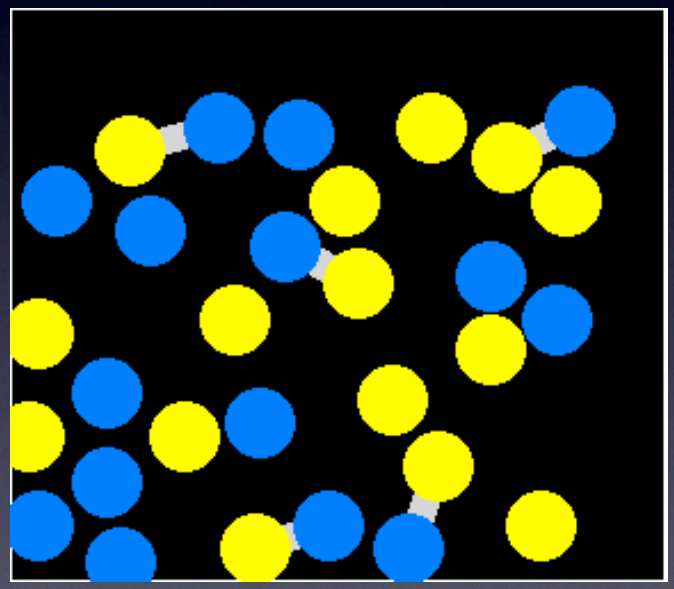
２種類のタンパク質

同じ種類のタンパク質が２量体化



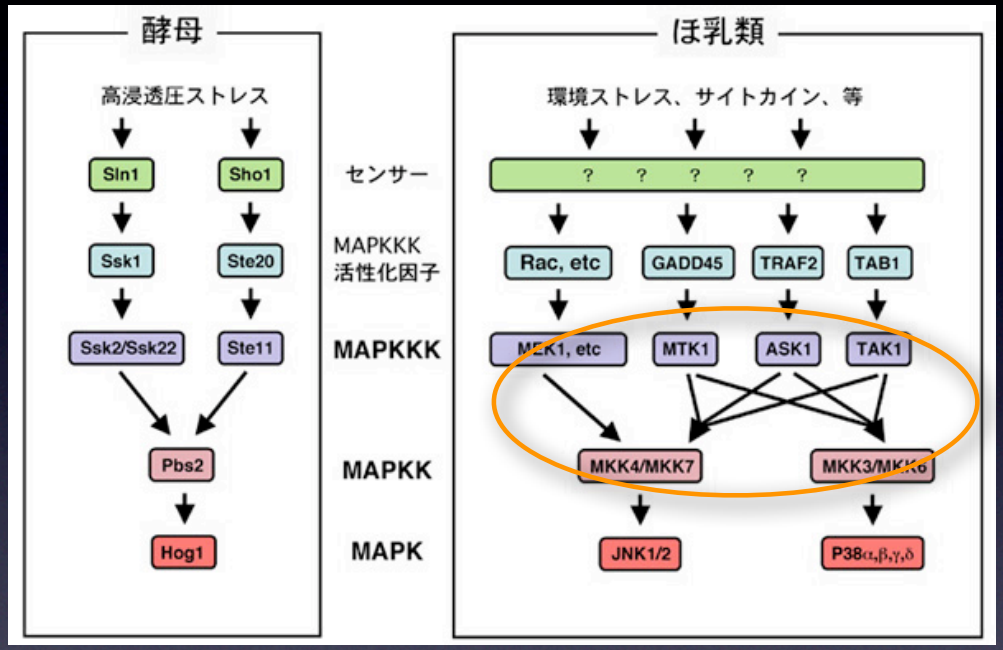
同じ種類どうしが集まる。

違う種類のタンパク質が２量体化



２種類が均等に混ざり合う。

２量体化はクロストークの調節に使われているのでは？

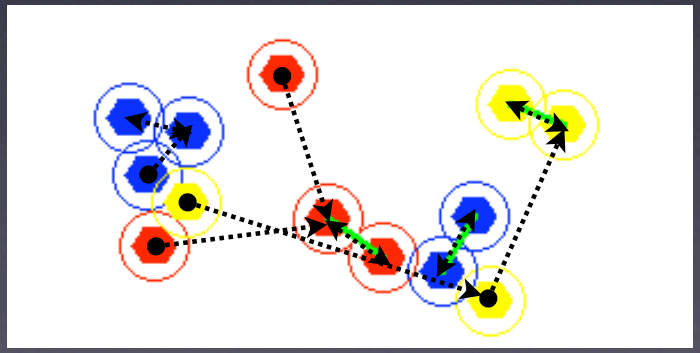


- 異なる刺激のシグナル入力によって伝達するシグナルの質や量を修正
- 特定の組み合わせの刺激によって特異的な細胞応答
- 創薬のヒント：細胞の鍵穴にくっついて、２量体化に影響を及ぼすような薬を作ればいい。

タンパク質の集まり具合の評価法 ①

① 最も近い同種の構造のタンパク質との距離

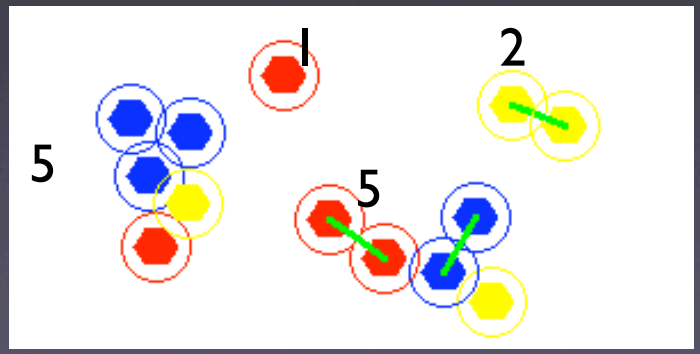
- すべてのタンパク質について、最も近くに存在する同種のタンパク質との距離を測定し、その平均をとる
- 値が小さいほど同種の構造のタンパク質が集合している



タンパク質の集まり具合の評価法 ②

② クラスターサイズ

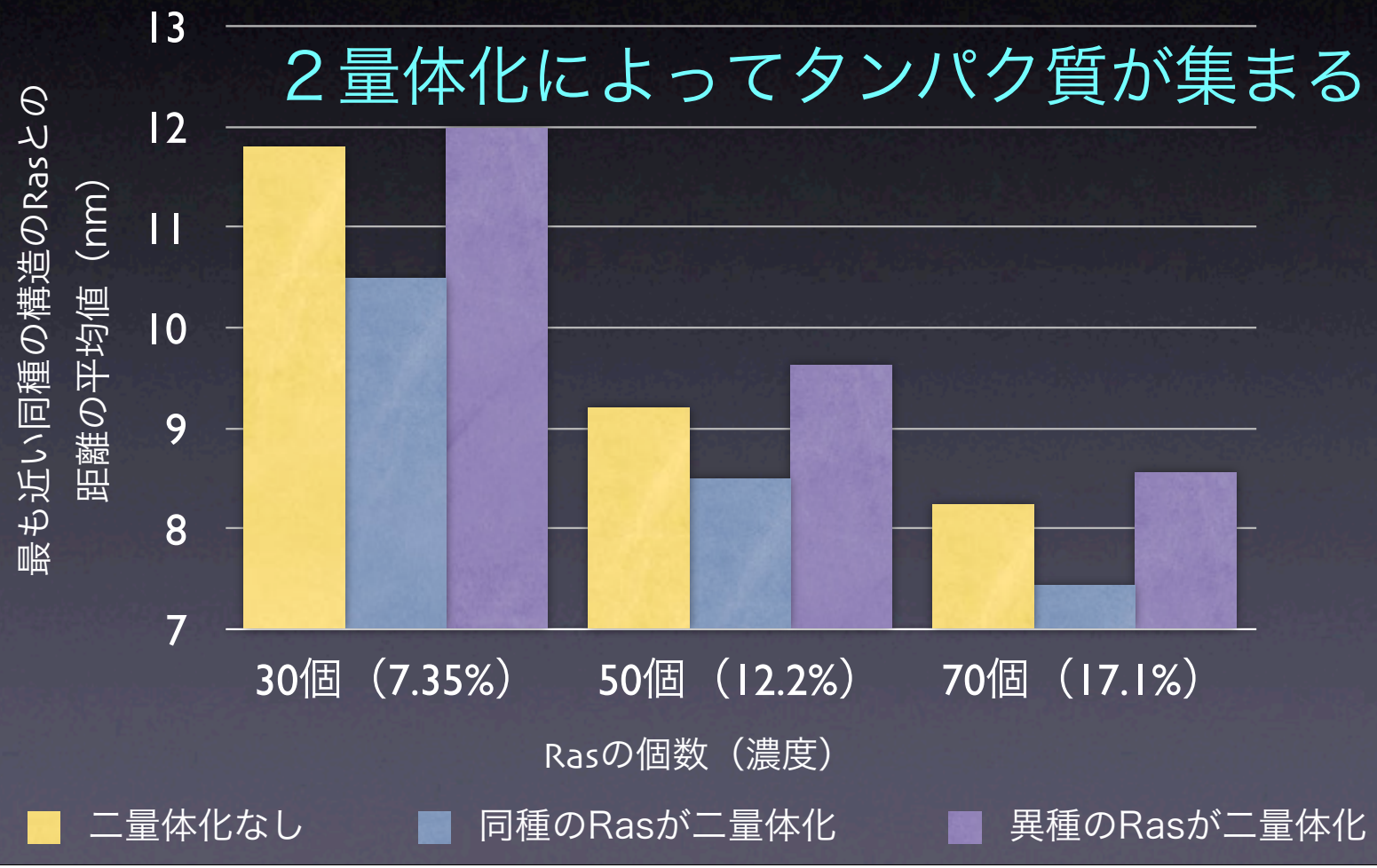
- 一定距離$l_{cluster}$内に存在するすべてのタンパク質が１つのクラスターを形成するものとして、すべてのクラスターの大きさ（含まれるタンパク質の数）を測定し、その平均をとる
- 値が大きいほどタンパク質が集合している（構造は関係ない→同種のタンパク質かどうかは分からない）
- 右図で、六角形の周りの円周が重なっているタンパク質は、同一のクラスターに含まれる



石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

２量体化の効果

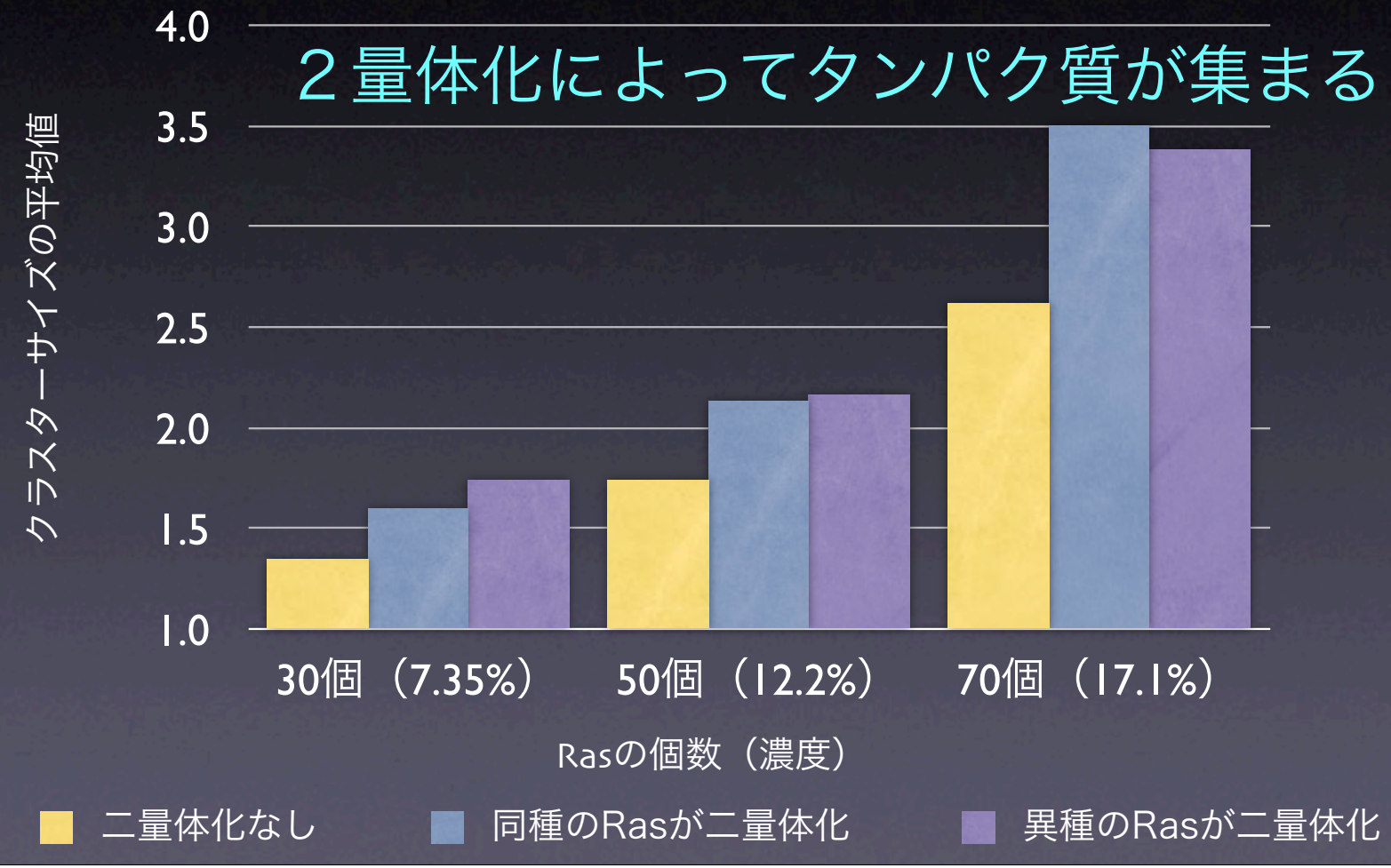
（最も近い同種の構造のRasとの距離）



石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

二量体化の効果

（クラスターサイズ）



二量体化の効果

① 最も近い同種の構造のタンパク質との距離の平均値

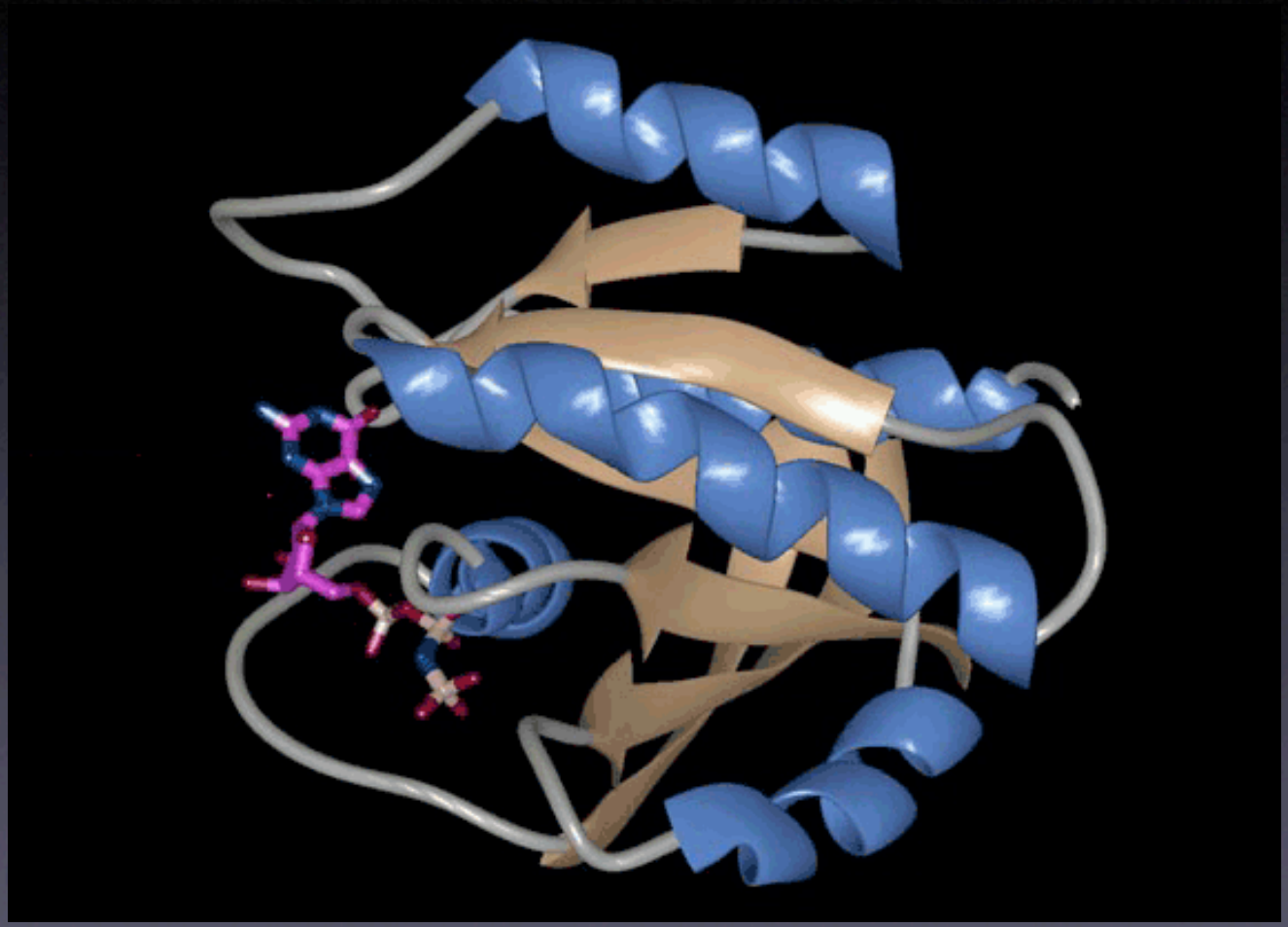
- 同種が二量体化＜二量体化なし＜異種が二量体化
  の順に値が小さい＝同種のタンパク質が集合している

② クラスターサイズの平均値

- 二量体化する場合は二量体化しない場合に比べて値が
  大きい＝タンパク質が集合している

タンパク質間には引力は働かない→２量体化によって同種のタンパク質が集合できる（自己組織化）

低分子量Gタンパク質 Ras



石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

細胞膜タンパク質Ras の構造ゆらぎ

Rasの特性

- Rasは遺伝子発現・細胞骨格の再編成・細胞周期の調節など複数の情報伝達経路に関与
- Rasには複数のエフェクターが存在するにもかかわらず、各エフェクターとの相互作用領域はほぼ同じ

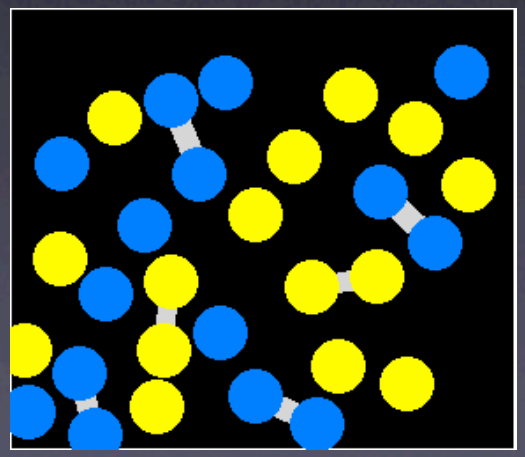
動的構造多形性仮説

- Rasの構造（３種類程度）は刻々と変化（構造ゆらぎ）
- 異なる構造→異なるエフェクターと結合
  →異なる情報伝達反応

２量体化

➡ 同じ構造のタンパク質が集合

構造ゆらぎはこれを妨げるのでは？



構造ゆらぎのシミュレーション

構造→色

- 周期的に構造が変化
  - 一定の周期$T_{\text{fluctuation}}$ごとに構造が変化する
  - 構造A→B→C→A・・・
- ランダムに構造ゆらぎが発生
  - 一定の確率$P_{\text{fluctuation}}$で構造ゆらぎが起きる（乱数で決める）

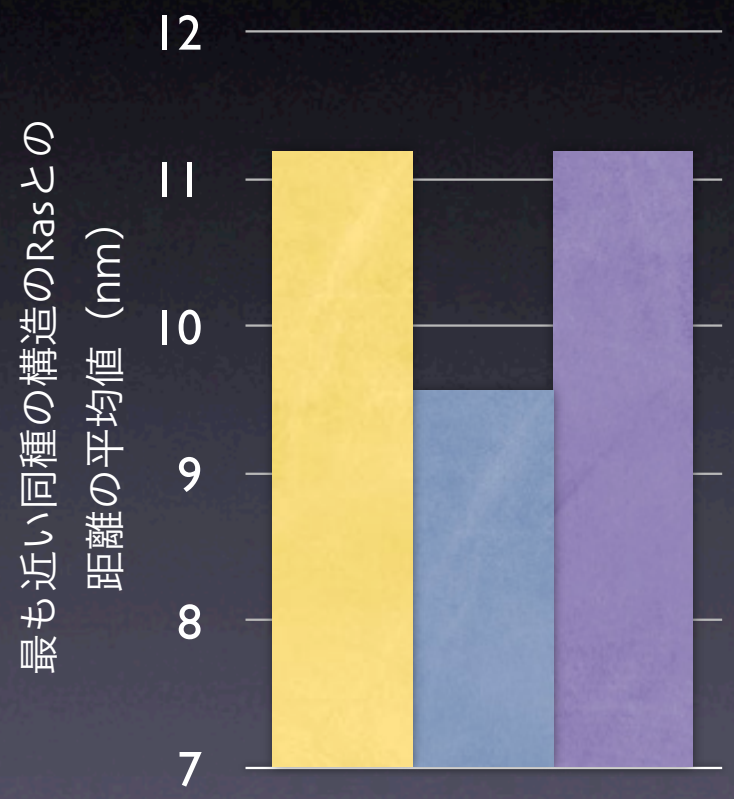
    モンテカルロシミュレーション
  - 構造A→A or B or C（乱数で決める）

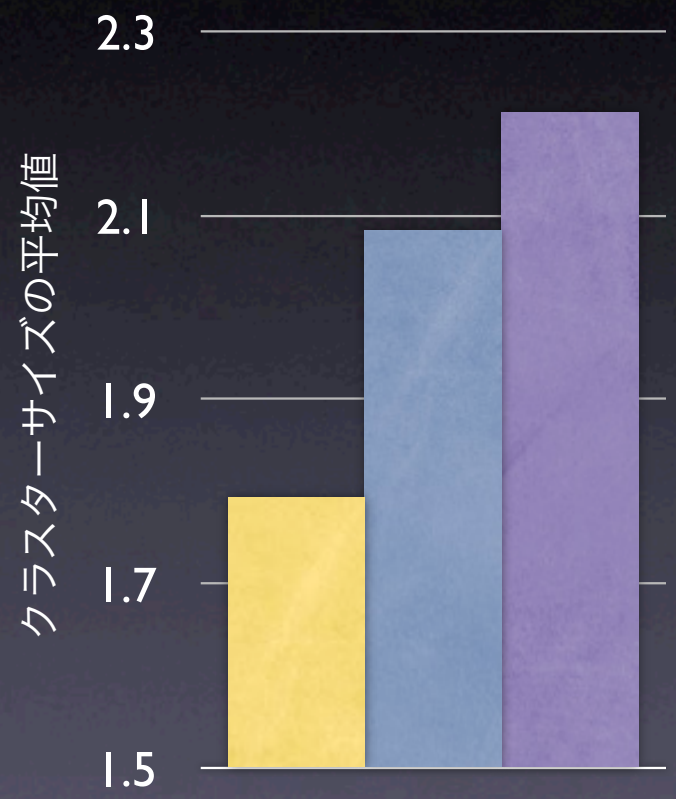
    （構造ゆらぎの結果構造が変化しないこともある）
- 構造ゆらぎを起こすのは単体のRasのみ

石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

二量体化の効果

２量体化によってタンパク質が集まる



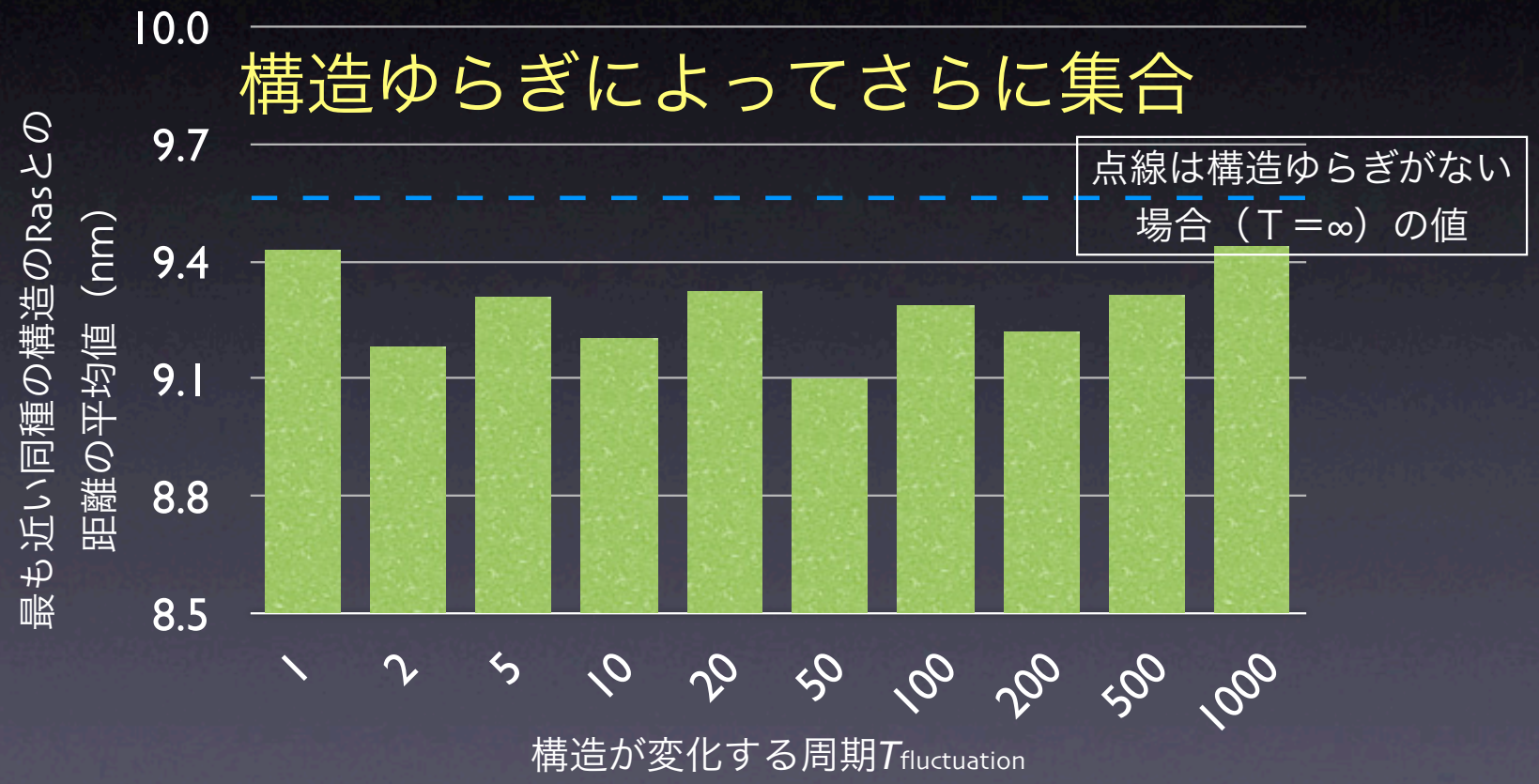


二量体化なし　同種のRasが二量体化　異種のRasが二量体化

石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

周期的構造ゆらぎ

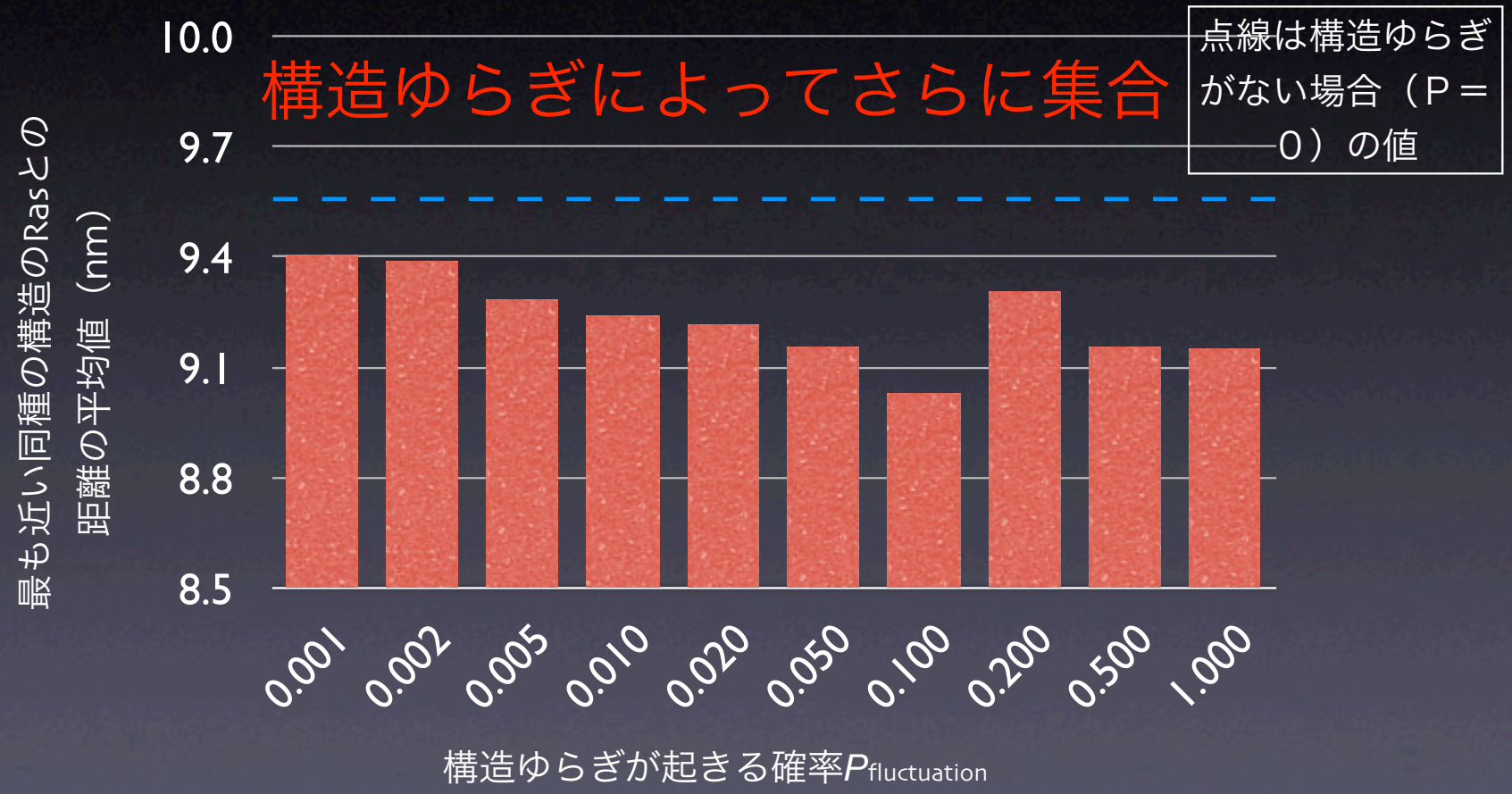
（最も近い同種の構造のRasとの距離）



石川顕一（東京大学内部向け講義資料）

ランダム構造ゆらぎ

（最も近い同種の構造のRasとの距離）



構造ゆらぎの効果

- 同種の構造のRasが集まる（自己組織化）のを促進する
- 周期的に構造変化、ランダムな構造ゆらぎ、いずれの場合でも

ノイズともいえるRasの構造ゆらぎを、
細胞は上手に利用している可能性がある

興味のある人は...

石川顕一

工学部システム創成学科Bコース
（シミュレーション・数理社会デザインコース）

ウェブ　http://ishiken.free.fr
メール　ishiken@q.t.u-tokyo.ac.jp