

第9回 生物物理学講義ワークブック

1 / 2 2 / 0 3

§ 7 細胞膜の2次元編制

担当 楠見明弘

超分子システム学研究グループ

Room E362

Appointment: T: 052-789-2969 F: 052-789-2968

e-mail: akusumi@bio.nagoya-u.ac.jp

<http://www.supra.bio.nagoya-u.ac.jp>

細胞膜の2次元編制

細胞膜の機能 - - - 例えば、情報伝達、細胞間接着 / 交信 (シナプス形成など) などの機能 - - - は、細胞膜の特定の場所に特定の膜タンパク質が集合してできる複合体やドメイン構造によって担われている。細胞膜は巨大な超分子システムであるが、その特徴は2次元の液体のような膜をベースにしていることで、そこで作られる構造も、柔らかいというか、いい加減というか、無難な言葉では可塑的であるという特徴がある。すなわち、細胞膜上では、細胞膜分子を可塑的に常に再組織化して、機能を自在に環境に合わせて調節することがおこなわれている。したがって、細胞膜という超分子システムは、細胞 / 生体系 / 生物のしなやかで柔らかい構造と機能の仕組みを理解するための好適なパラダイムを提供する。

今日の講義の目的は、このような柔らかい膜システムの形成を可能にしている分子間相互作用の基礎を、いくつかの例について理解することである。特に重要なことは、会合体形成は微妙なバランスの上に成り立っているということである。バランスすべきものとして、局所濃度、熱運動、相互作用のエネルギー、幾何学的配置などを考慮することが重要である。

(1) 会合体形成の微妙なバランス

局所濃度、熱運動、相互作用のエネルギー、幾何学的配置

会合体形成のバランスを理解するための例 - - 免疫グロブリンによる classical pathway の誘起

[1-1] 免疫グロブリンの構造のマンガを書きなさい。各ドメインの名称も記入すること。

免疫グロブリン抗体に抗原が付くと、Fc部分に補体のC1qが結合して免疫の classical pathway がトリガーされる。抗原結合部位とC1q結合部位もマンガに記入しなさい。

[1-2] 抗原が結合しても、免疫グロブリン抗体の構造はあまり変わらないと考えられている。では、どのようにしてC1qは抗原の結合を知るのだろうか？あるいは、なぜ、C1qはモノマーの免疫グロブリンには結合しないのだろうか？

[1-3] Fc部分は結合しやすい性質を持っている。では、なぜ、モノマーの免疫グロブリンはFc部分で結合せず、抗原に結合すると突然、Fc同士の相互作用が起こるのだろうか？

(2) 細胞膜は膜タンパク質できわめて混雑している
どれくらい混雑しているか計算してみよう。

[2-1] 視細胞桿体外節膜 (ディスク膜) 中のロドプシンの場合
覚えておく と 便利な 数字

視細胞桿体外節膜 (ディスク膜) 中には、光感受性のタンパク質のロドプシンが埋め込まれている。ロドプシンだけで全タンパク質の80%以上を占める。このロドプシンの濃度はよくわかっている。ロドプシンの直径は4nmであるが、ロドプシン同士も4nm離れている。ロドプシン / 脂質 (モル比) は 1 / 60 である。これは、通常の細胞膜のタンパク質 / 脂質のモル比と近い。

溶液中のタンパク質濃度にこれを換算してみよう。分子間距離は4nmでロドプシンの大きさは無視しよう。

4cm立方の立方体 (体積は 64cm^3) の中にはロドプシンは何個くらい入るか？

そうすると、1リットルの溶液中には、ロドプシンは何個あることになるか？ また、モルに換算すると何モルのロドプシンがあるか？ またこのようなロドプシンの溶液があったとして、そのモル濃度を求めよ。

ロドプシンの分子量は40,000 ダルトンである。上のようなロドプシン溶液があったとして、濃度を、mg/ml の単位で記述せよ。

免疫グロブリンはどの程度水に溶けるか？ _____mg/ml
赤血球にはヘモグロビンが一杯つまっていて、その濃度は
_____mg/mlといわれている。これは、人の体内で実現されているもっ
とも高い（溶けている）タンパク質の濃度である。

[2-2] rat basophilic leukemia cell (RBL cell) 中のFcε受容体の場合
(1 / 3 1 までの宿題 1)

RBL cell には、細胞当たり約 1 0 0 万個のFcε受容体が存在する。細胞
は 25 x 40ミクロンの大きさとする。1 平方ミクロン当たり何個の受容体
があるか？ 分子間の平均距離も求めなさい。

ロドプシンの場合と比較することによって、3次元に換算したときの濃
度を求めなさい。3次元溶液では溶けないくらいの高い濃度でIgEが細胞
表面に結合することがわかると思う。

つまり、細胞膜は、タンパク質で非常に混雑している！！

ということは、膜タンパク質は、非常に会合 / 集合を起こしやすい状態になっている！！

[問題1] 免疫グロブリンの例を敷衍して考えると、ちょっと運動が抑えられるとすぐに会合も起こりうるということである。どのような機構で運動が抑えられるか？ これは、シグナル伝達などどのように関与すると考えられるか？ 例えば、EGF受容体の場合を考えよ。

(3) 相互作用のバランス

膜中の疎水部分での相互作用の微妙なバランス [delicate balance] を例として挙げる

[3-1] 膜タンパク質の会合の微妙なバランス

ロドプシンの再構成膜の実験を説明しなさい (the case of hydrophobic mismatch in length) 。 - - - 宿題 2

[3-2] 脂質のドメイン形成の微妙なバランス

不飽和脂質膜中のコレステロールの短寿命会合体 (the case of lateral non-conformability)。これについて説明しなさい。 - - - 宿題 3

このように、コレステロールが不飽和脂質膜から排除され易いことは、膜中でのラフトドメインの形成と密接に関係している。

[問題2] 膜タンパク質の会合しやすい理由として、pre-orientation があげられる。これについて説明しなさい。

[問題3] 信号伝達と膜ドメインとの関係について考えられるポイントを挙げなさい。以下のそれぞれについて考えよ。

- (1) 細胞膜上の大きく安定な領域
- (2) 膜骨格フェンスなどによって囲い込まれた領域
- (3) ラフト
- (4) 膜上のシグナル複合体

生物物理学の特徴

- (1) 原理に立ち戻って考える
who と what だけでなく、when, where, how, why (物理的な how, why に加えて、進化的に見たhow, whyも) が大切
- (2) 一般的な基本法則を求める (進化は重要なキーワード)
- (3) 1分子細胞生物学、1分子ナノバイオロジー
- (4) システムとしての理解
- (5) 熱揺らぎがいつも問題の本質に関与してくる
相互作用エネルギーと熱運動、輸送と拡散、熱運動過程と能動的過程 (ATP依存的な過程)