

分子集合体化学

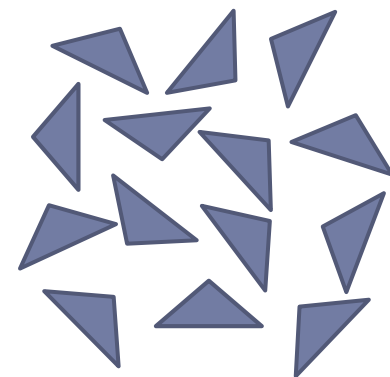
2024年7月8日

分子が集合すること

規則的な集合

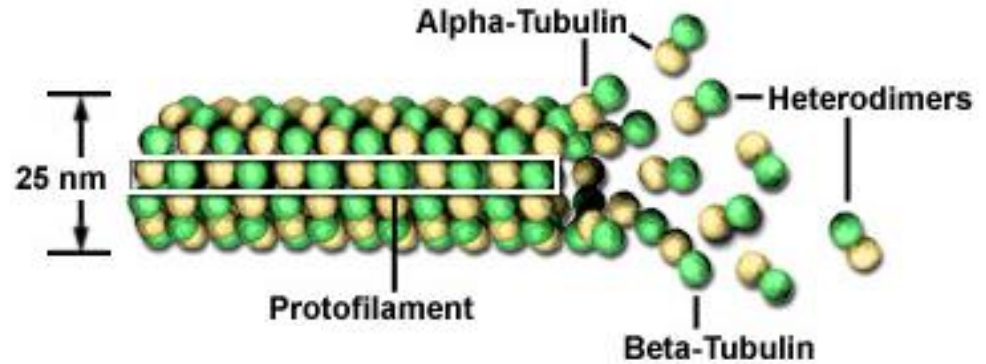


不規則な集合

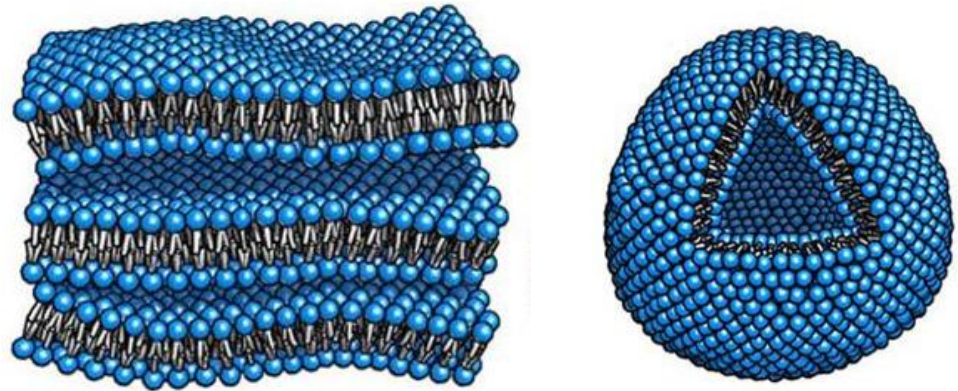


細胞構造形成のための集合体

線として
アクチン
微小管

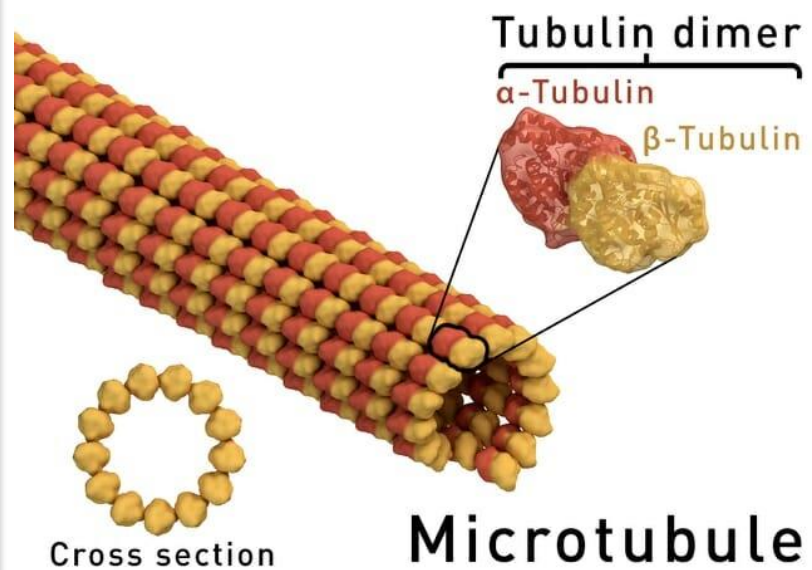
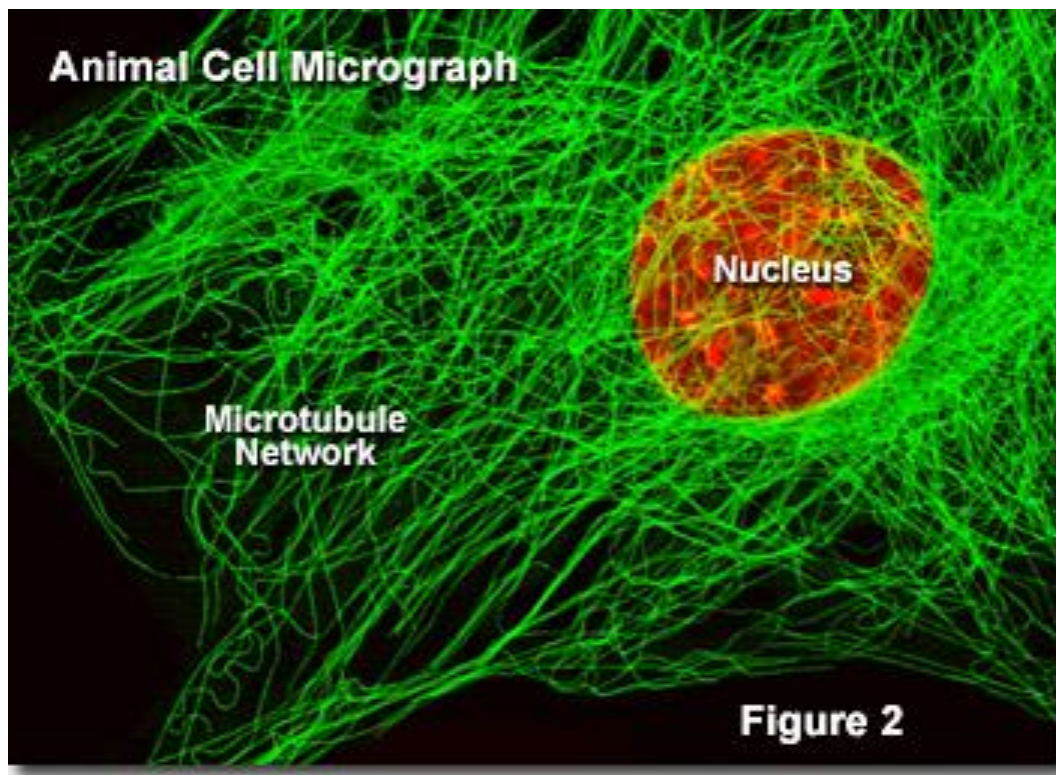


面として
脂質膜



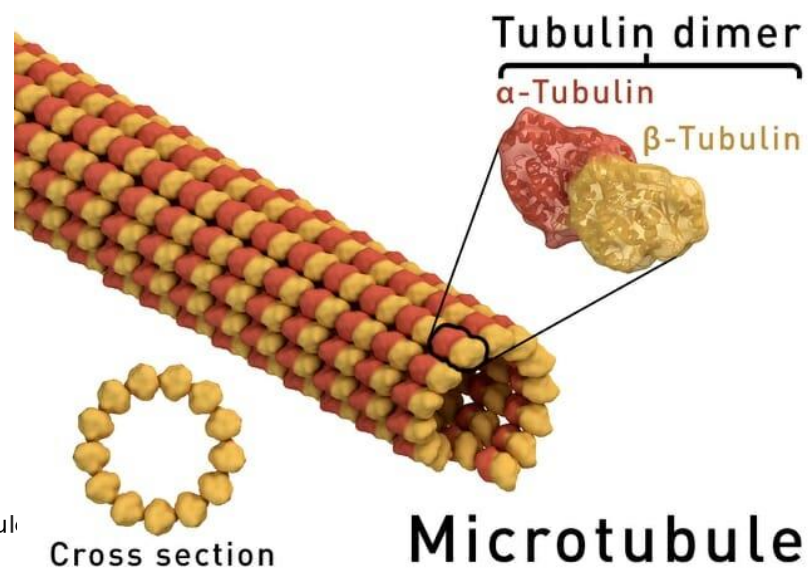
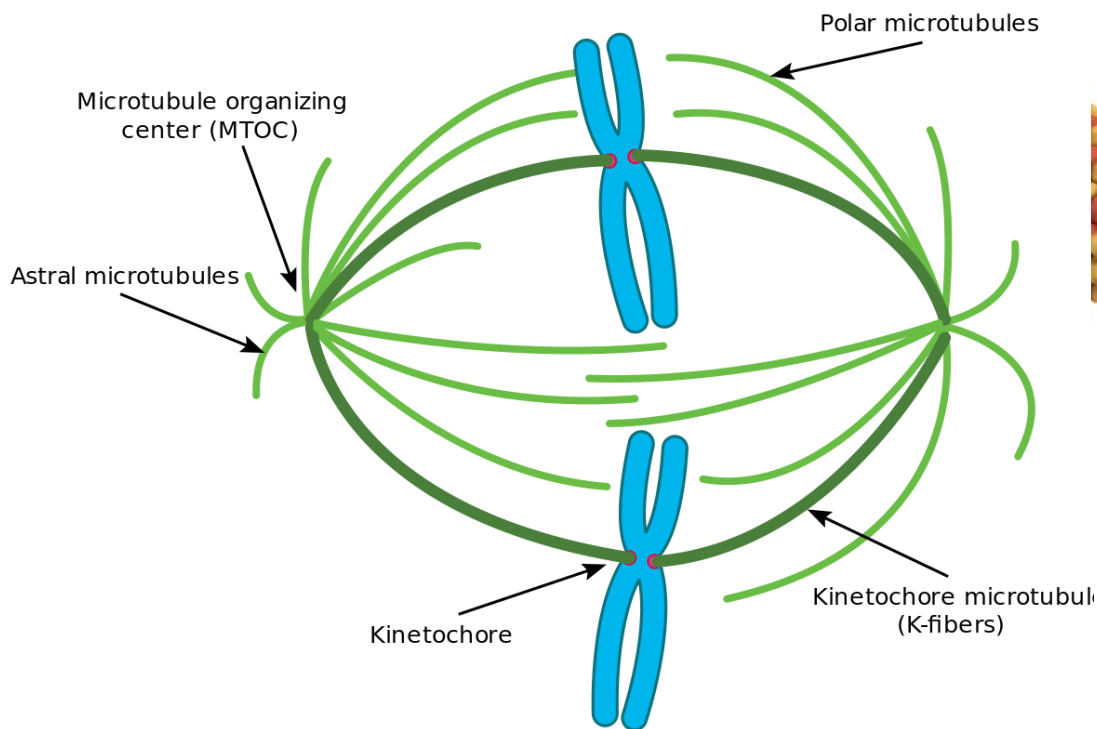
微小管

細胞骨格の一種
伸長・短縮が起こる



微小管

細胞骨格の一種
紡錘体を形成する



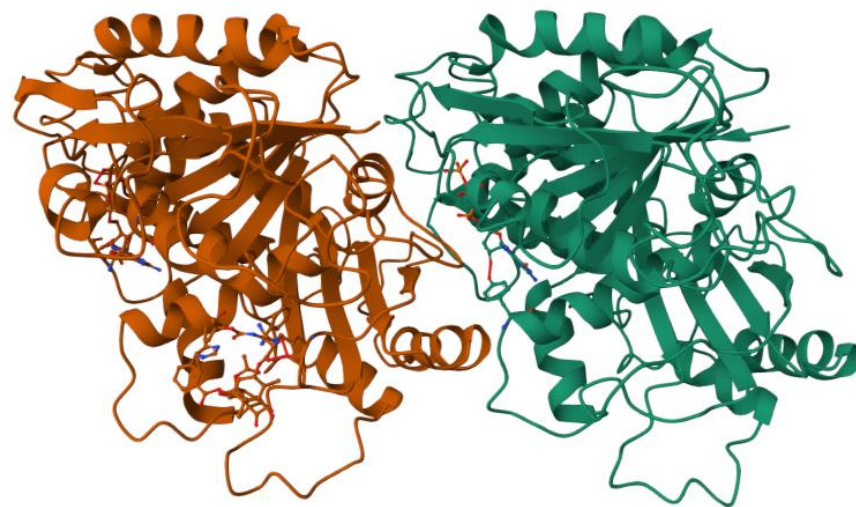
微小管

PDB ID: 1TUB

α -チューブリンと β -チューブリンの構造は基本的に同じ

α -ヘリックスに囲まれた2枚の β シートからなるコアで形成

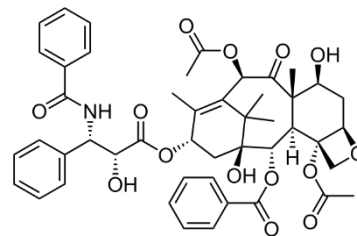
GTP、GDP結合部位を含む
タキソール結合部位を含む



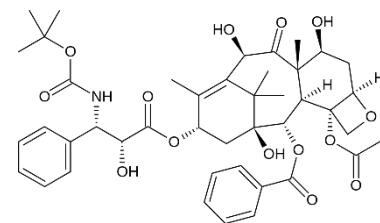
タキソール(パクリタキセル)

微小管に結合して安定化させ脱重合を阻害することで、腫瘍細胞の分裂を阻害する。パクリタキセルはチューブリンの2つのサブユニット(α と β)のうち β サブユニットに結合する。

この結晶ではタキソテアが使われている



タキソール

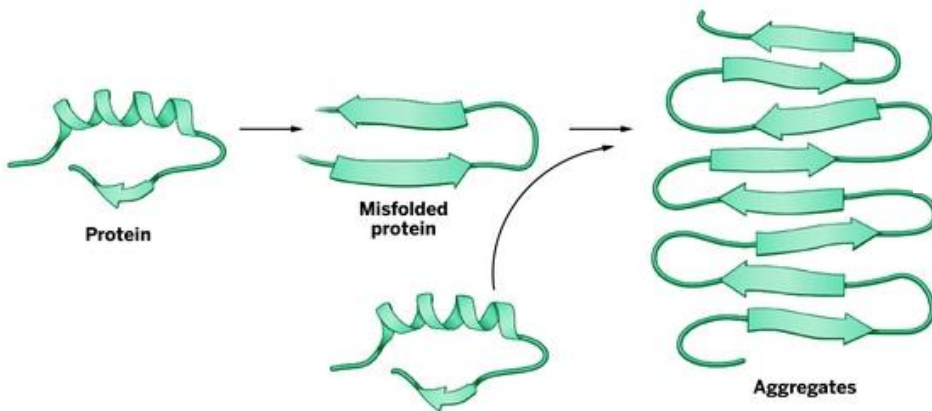


タキソテア

ミスフォールディング

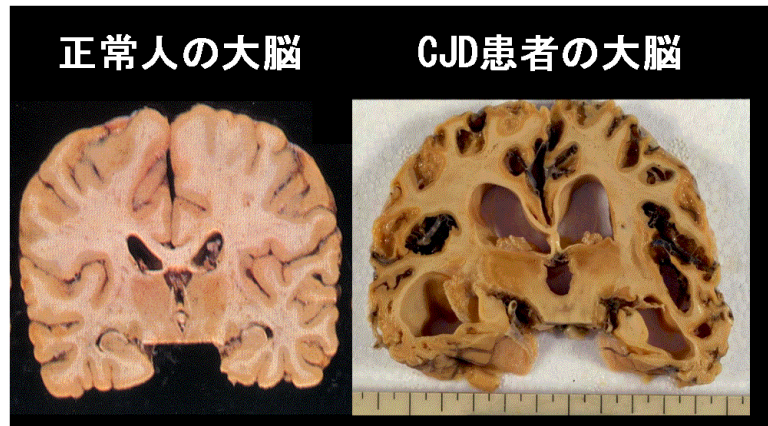
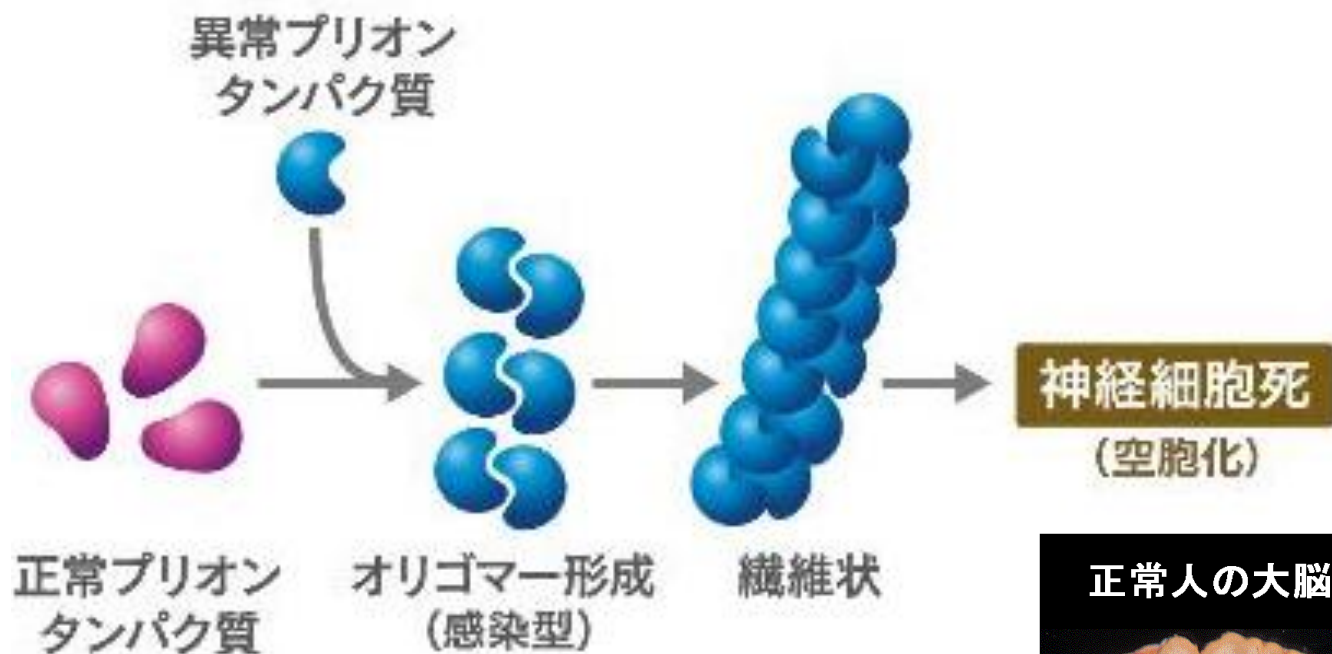
ミスフォールディングが
集合体を形成する。

いわゆる
「神経変性疾患」
に多く見られる。



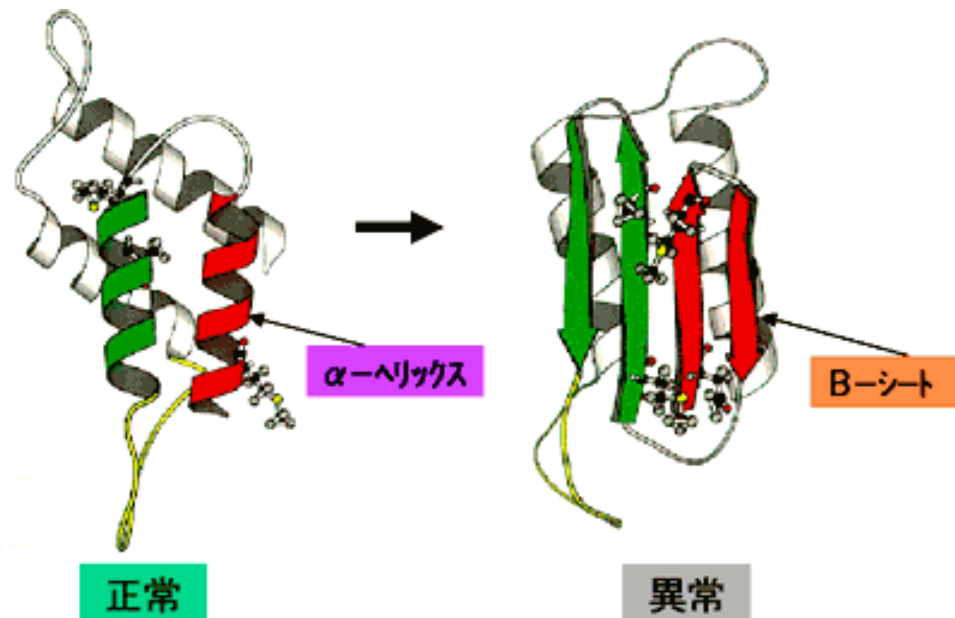
Misfolded protein	Human disease
Prion protein	Kuru Creutzfeldt-Jakob disease Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease Fatal familial insomnia
β -Amyloid	Alzheimer's disease
BRI2	British dementia Danish dementia
Tau	Alzheimer's disease Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease British dementia Danish dementia Pick's disease Progressive supranuclear palsy Corticobasal degeneration Argyrophilic grain disease Guam Parkinsonism-dementia complex Tangle-only dementia White matter tauopathy with globular glial inclusions Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17
α -Synuclein	Parkinson's disease Dementia with Lewy bodies Multiple system atrophy Pure autonomic failure Lewy body dysphagia

プリオン蛋白質



プリオン蛋白質

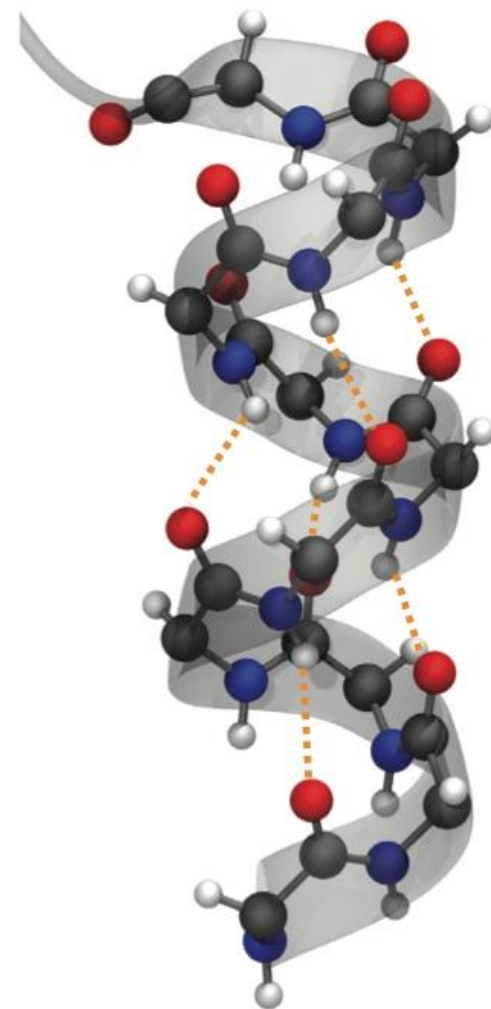
プリオン蛋白質 (PrP) の α -ヘリックス構造 (図左) のうちの一部が β -シート構造へミスフォールディング (図右) する。その結果、難溶性・難分解性になり、複数のプリオンの重合により線維状のアミロイドを形成して細胞内に蓄積される



ポリペプチド二次構造

α -ヘリックス

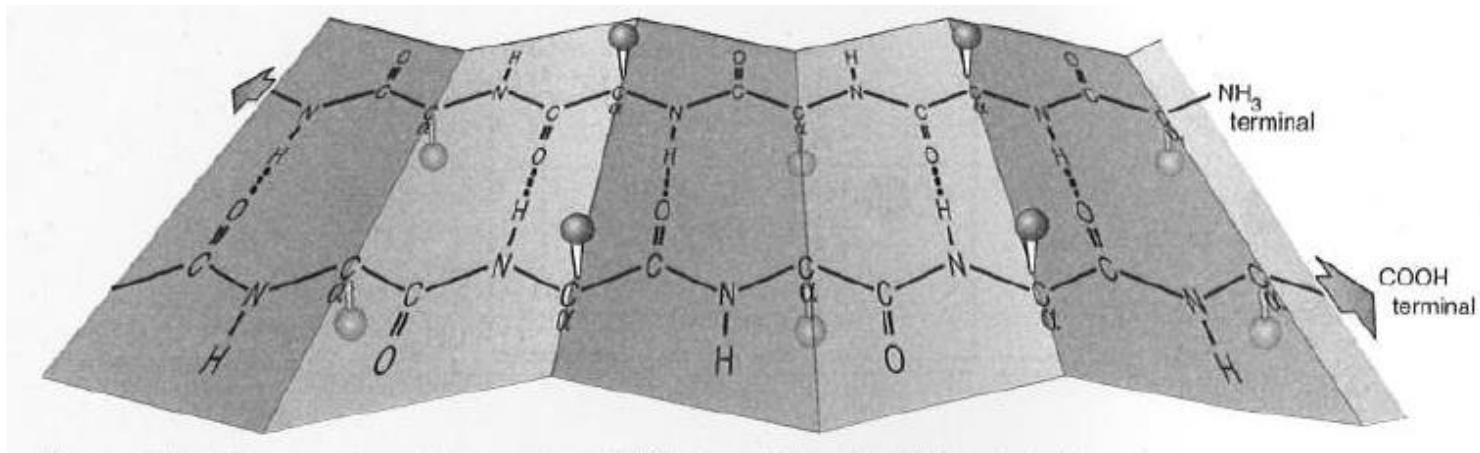
- ペプチド結合を形成するC=Oが、鎖に沿って4個先のアミノ酸のN-Hと水素結合を形成する
- アミノ酸側鎖は、ヘリックスの軸から外へ向かって伸び出ている



ポリペプチド二次構造

β-シート

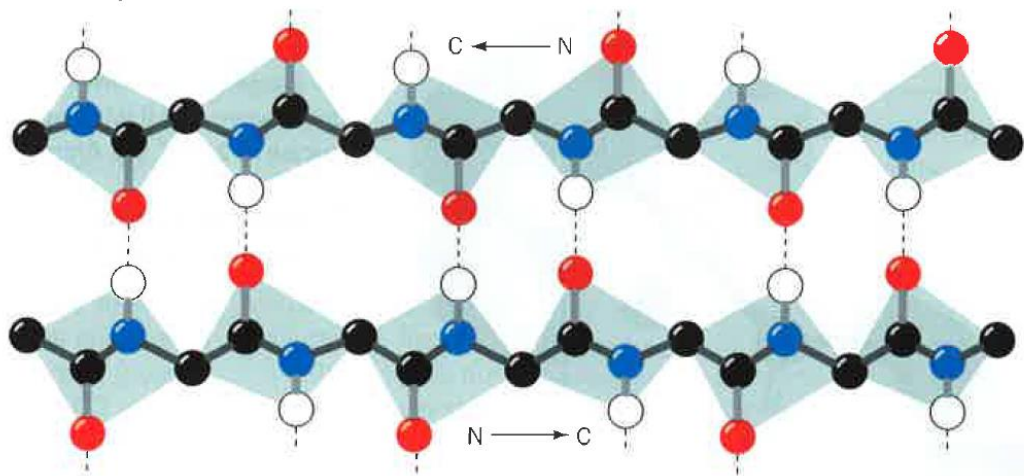
- 2個の展開したポリペプチド間の多数の水素結合によって形成される
- これらの相互作用は、ペプチド結合のC=Oと別のペプチド結合のN-Hの間で生じる
- 平行に並ぶ場合と逆平行に並ぶ場合がある



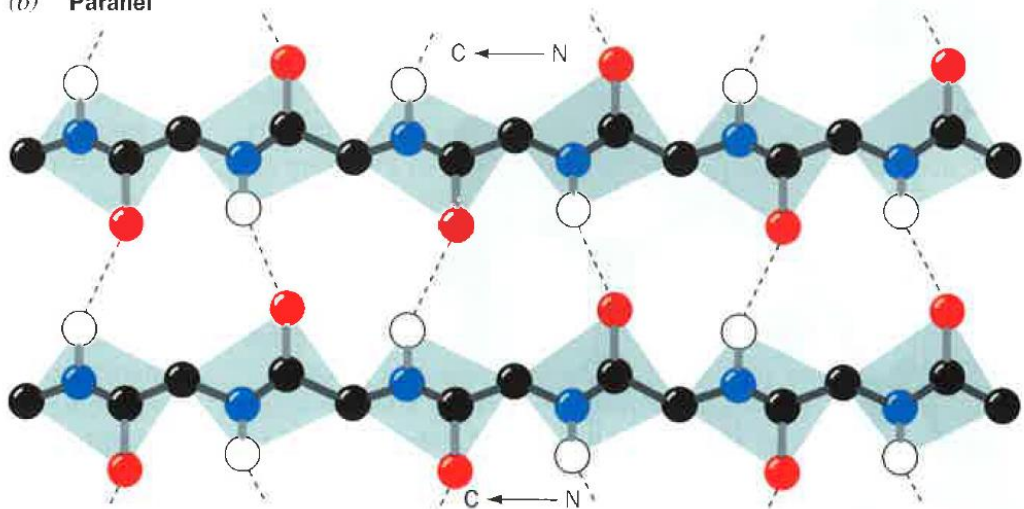
ポリペプチド二次構造



(a) Antiparallel



(b) Parallel



ポリペプチド二次構造

Ramachandran plot

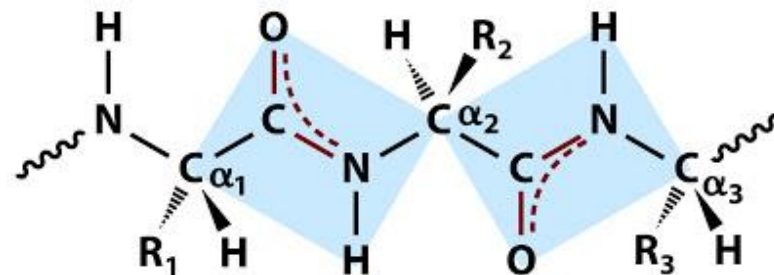
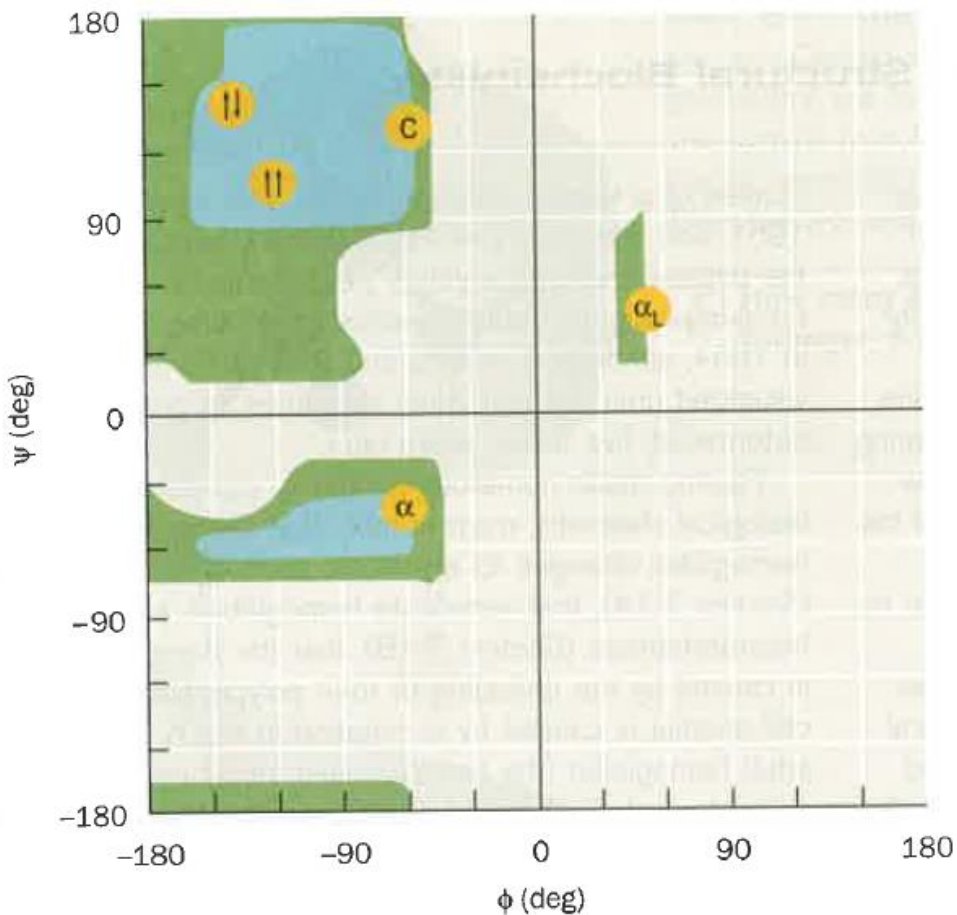
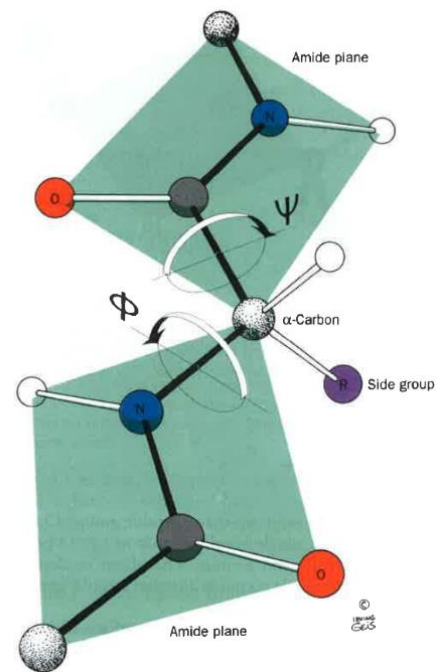
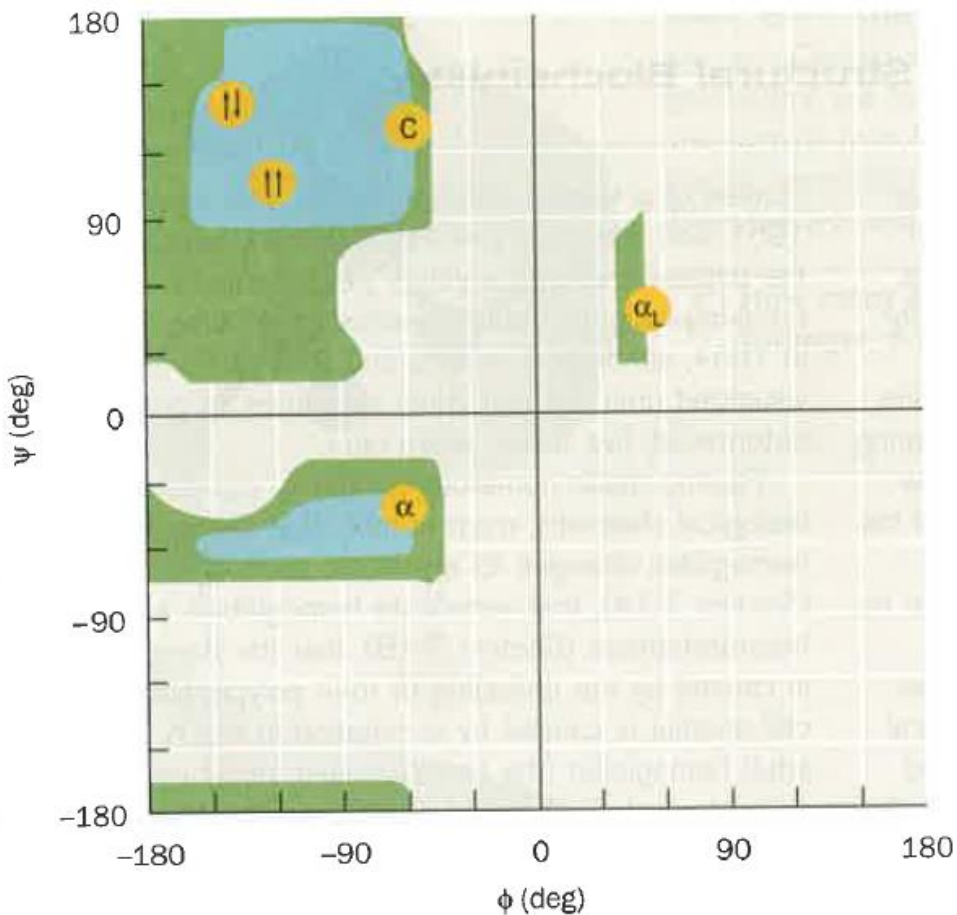


Figure 4-6 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

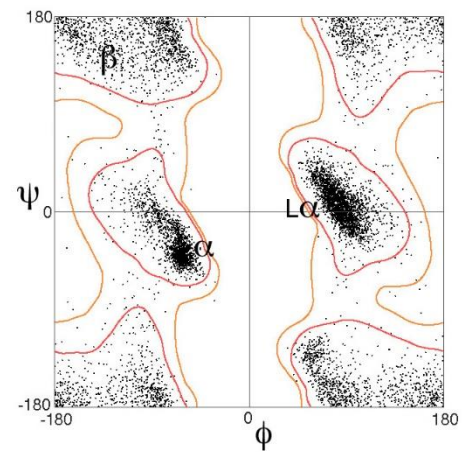


ポリペプチド二次構造

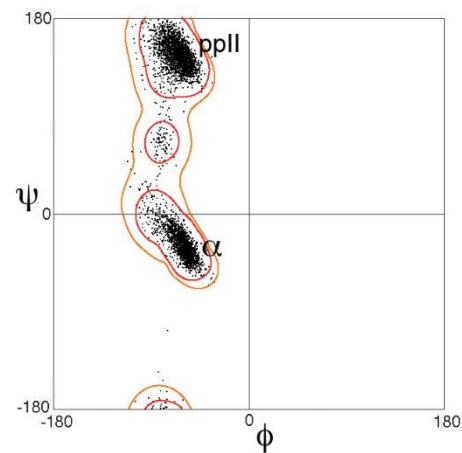
Ramachandran plot



Gly

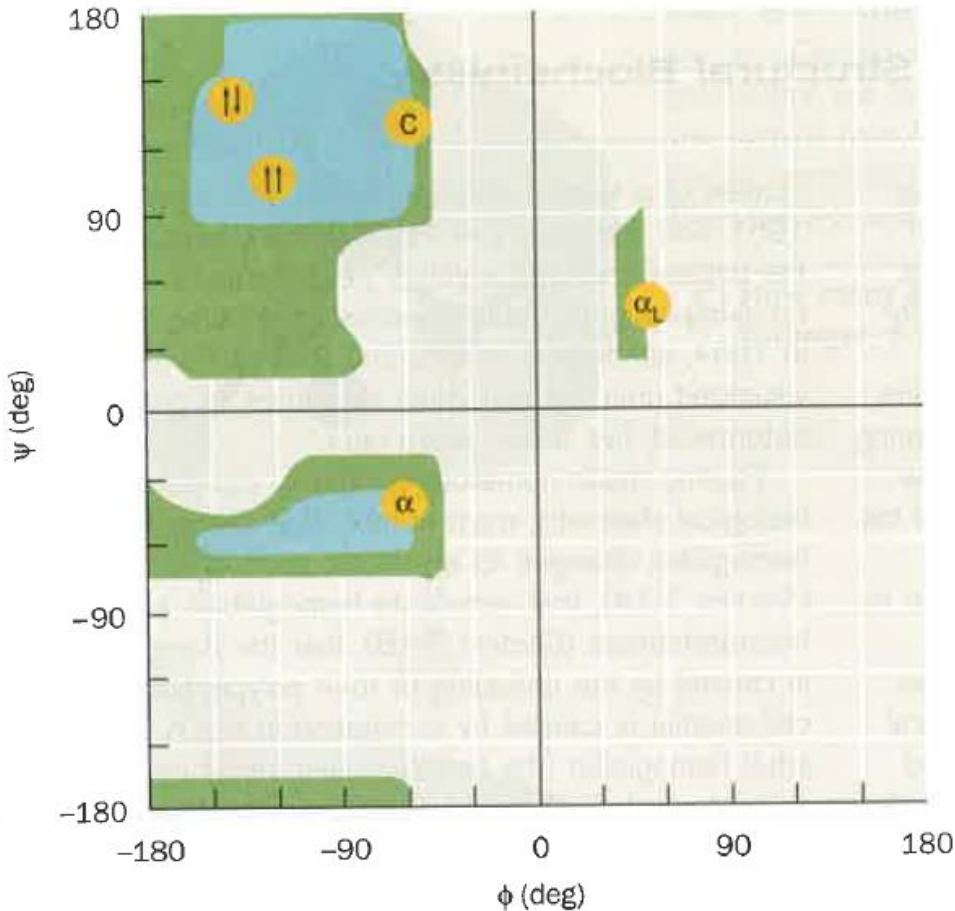


Pro

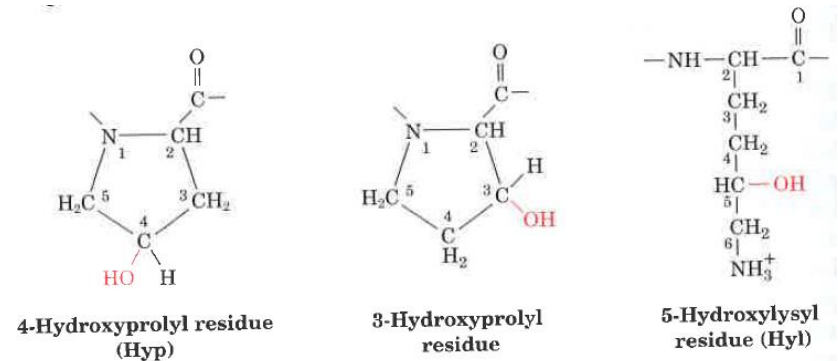
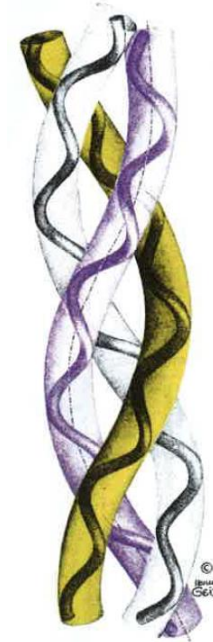


ポリペプチド二次構造

Ramachandran plot

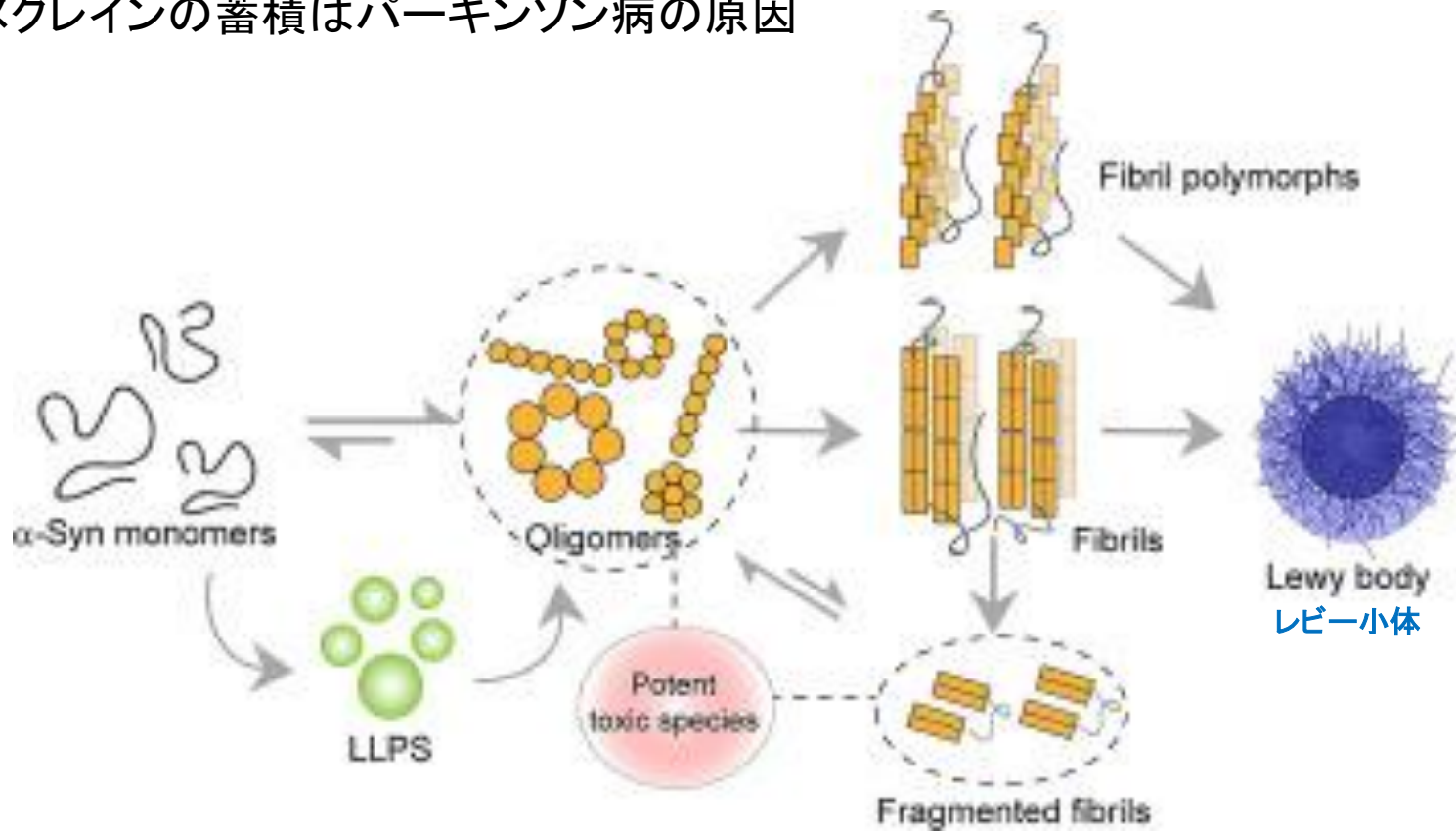


コラーゲン



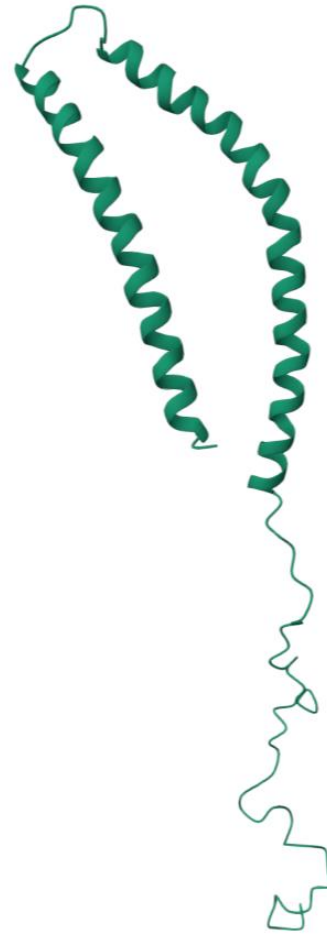
α -Synuclein

α -シヌクレインの蓄積はパーキンソン病の原因



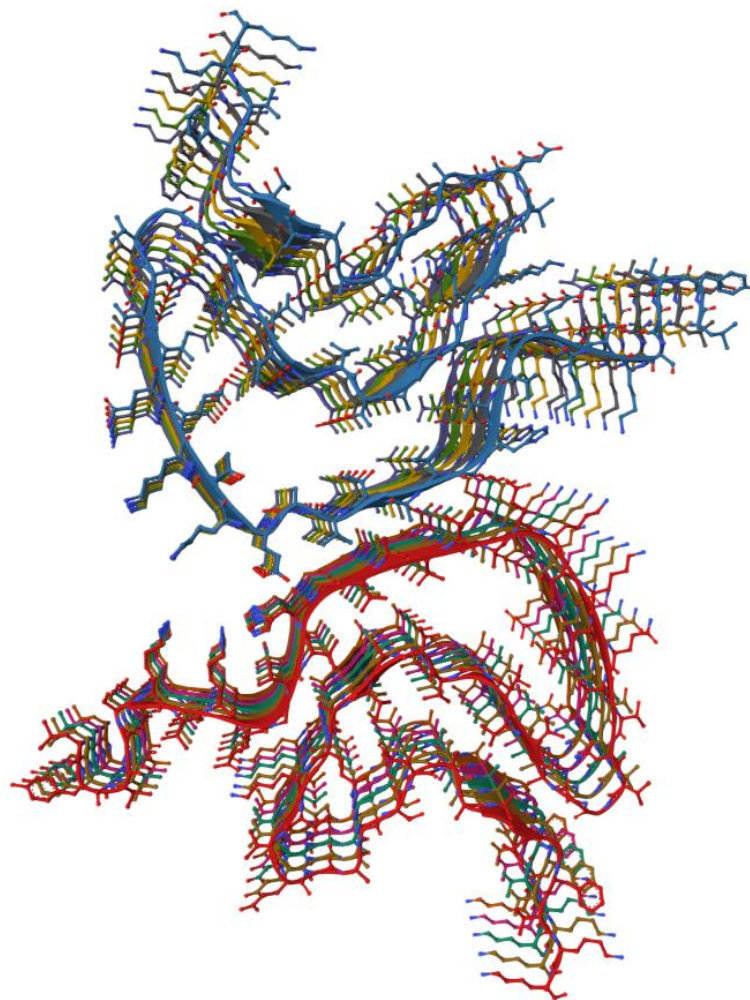
α -Synuclein

PDB ID: 1XQ8



α -Synuclein

PDB ID: 6CU7

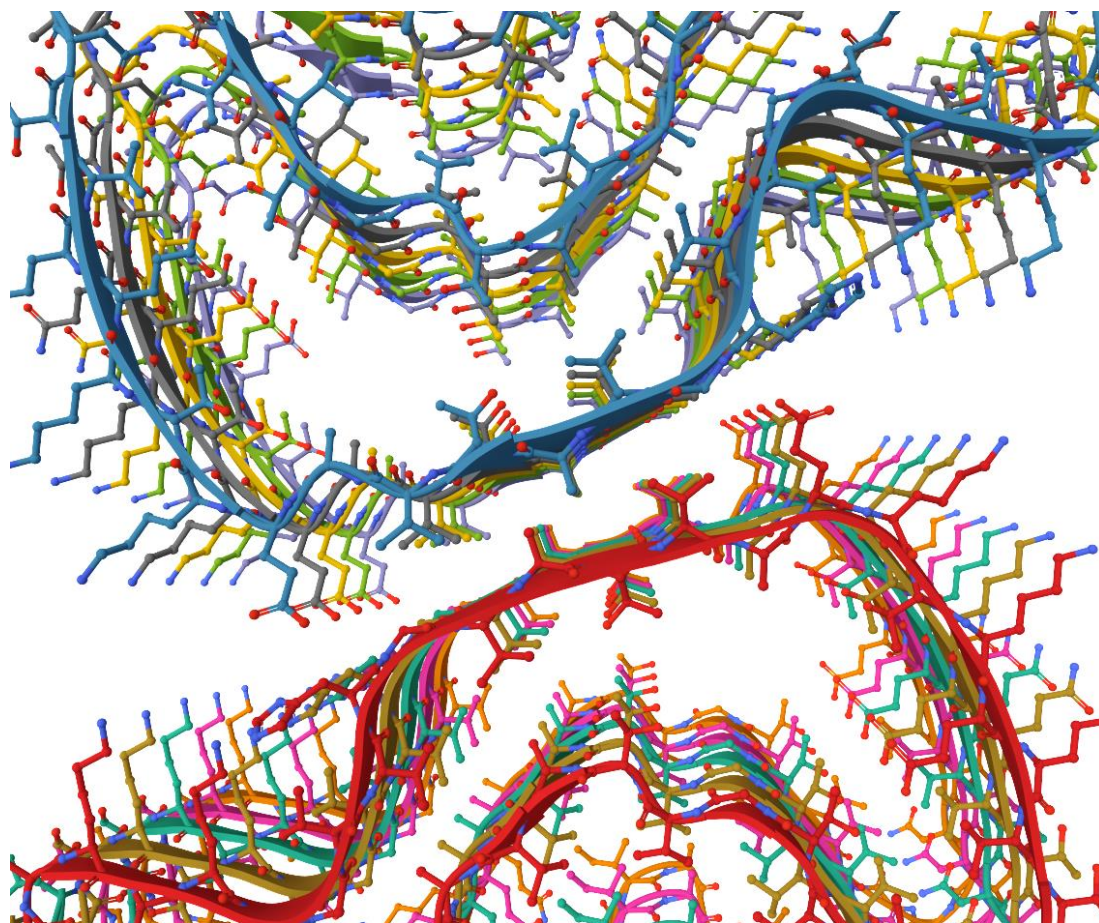


α -Synuclein

PDB ID: 6CU7

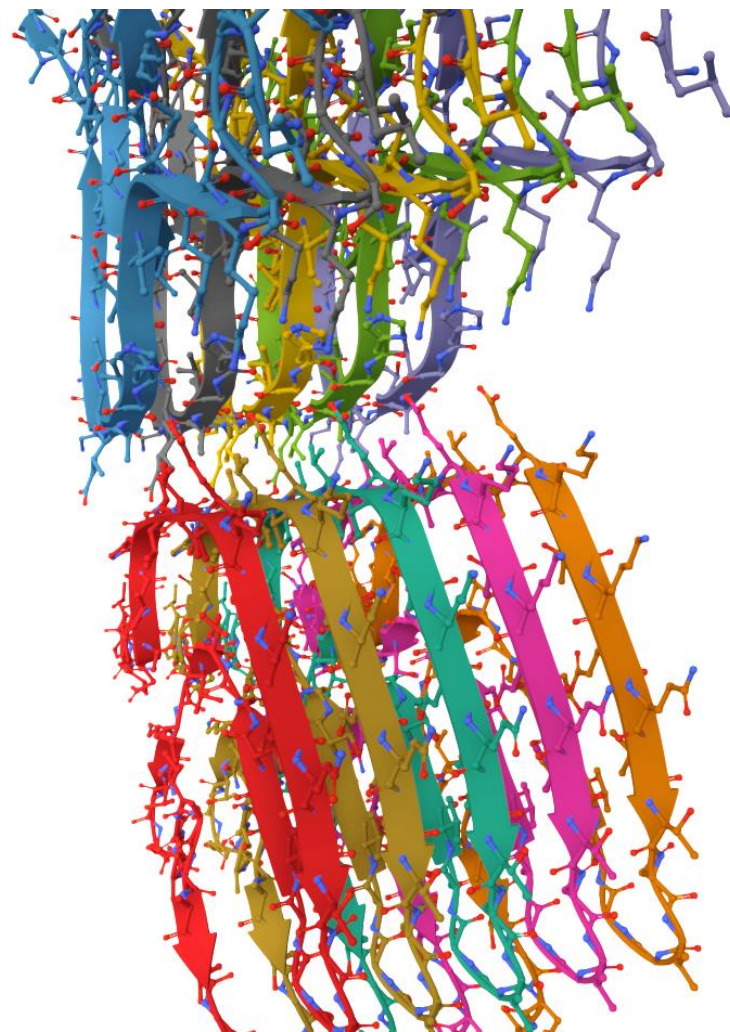
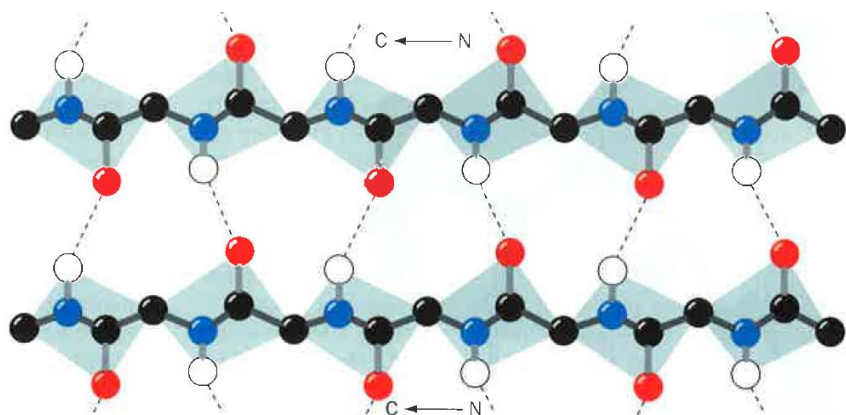
Ala Thr Val
Val Ala Gly His

Gly Ala Val Glu
Val Thr Ala



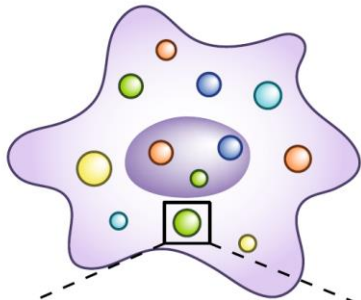
α -Synuclein

PDB ID: 6CU7



液－液相分離

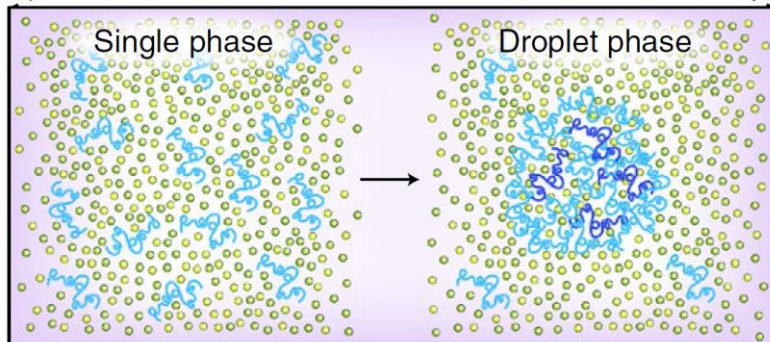
非膜オルガネラとしての細胞内「液滴」 不定形の細胞内分子集合体



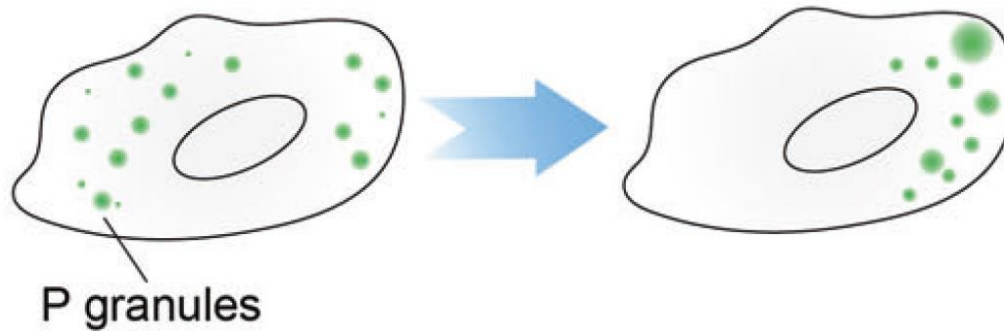
微視的な溶液環境の異なる細胞内溶液塊の出現

- 脂溶性／水溶性
- 分子濃度・塩濃度
- 粘度
- pH
- 流動性

- ✓ 生化学反応を促進する反応のるつぼ
- ✓ 反応を抑制または促進するための特定タンパク質の封じ込め
- ✓ 輸送のためのパッケージング など



液-液相分離



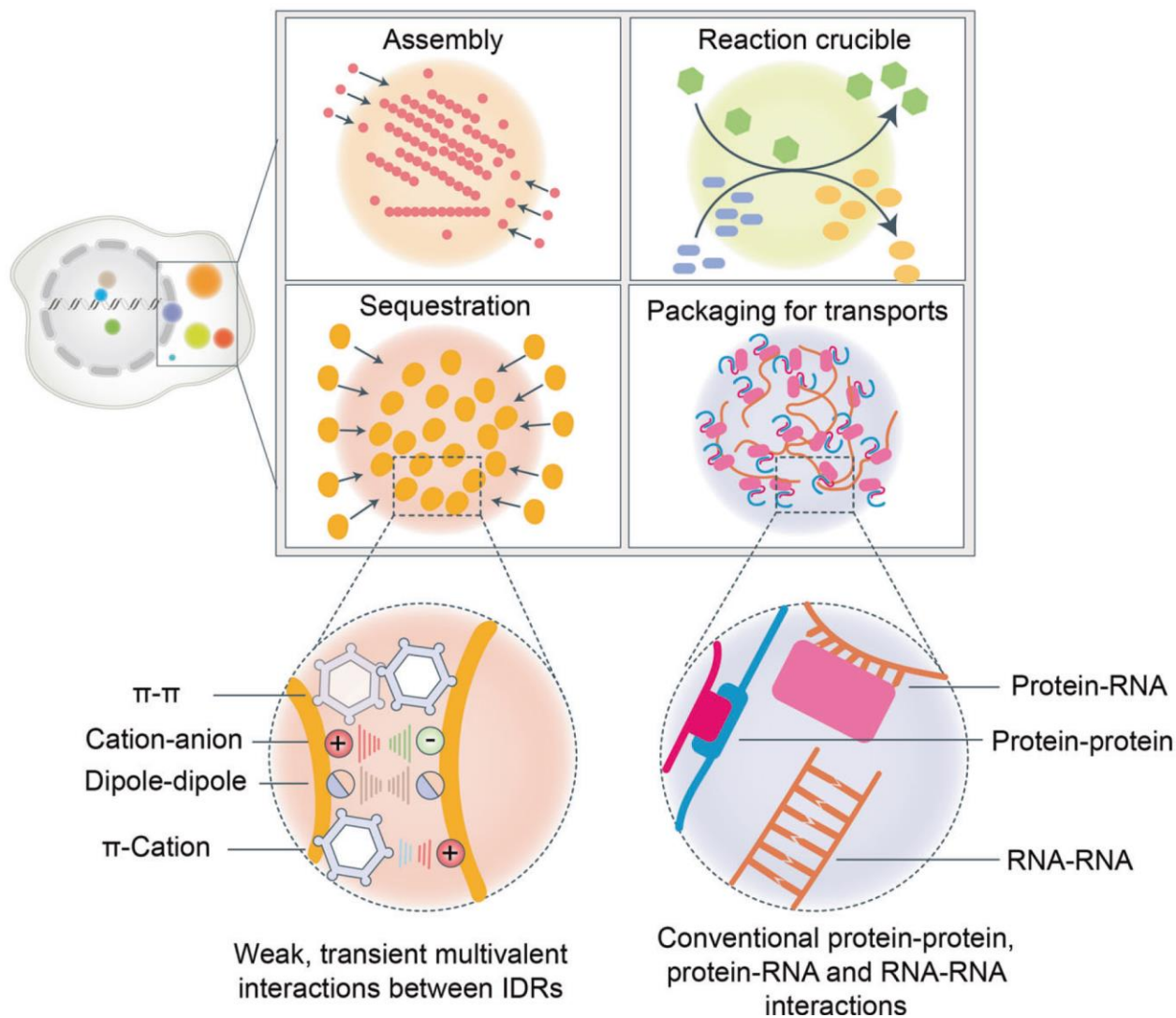
- Tony Hyman and Cliff Brangwynne :
P granules exhibit liquid-like behaviors
and rapidly dissolved or condensed
by LLPS.

(2009)

液-液相分離

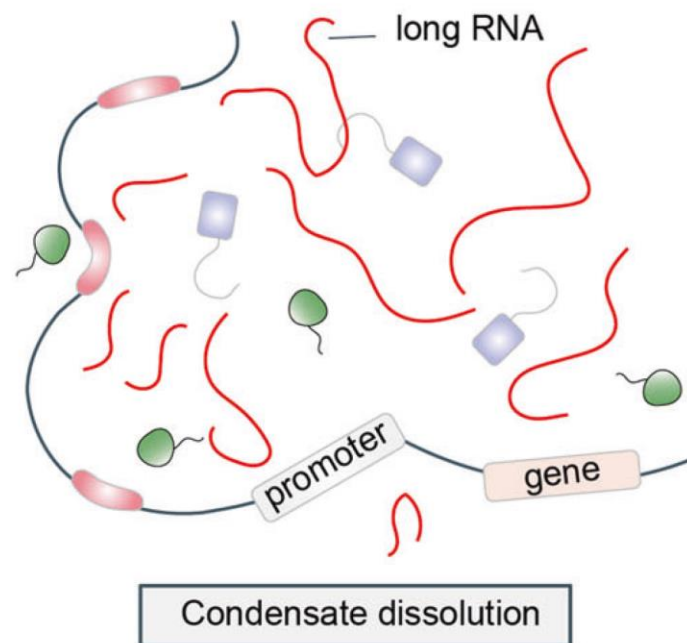
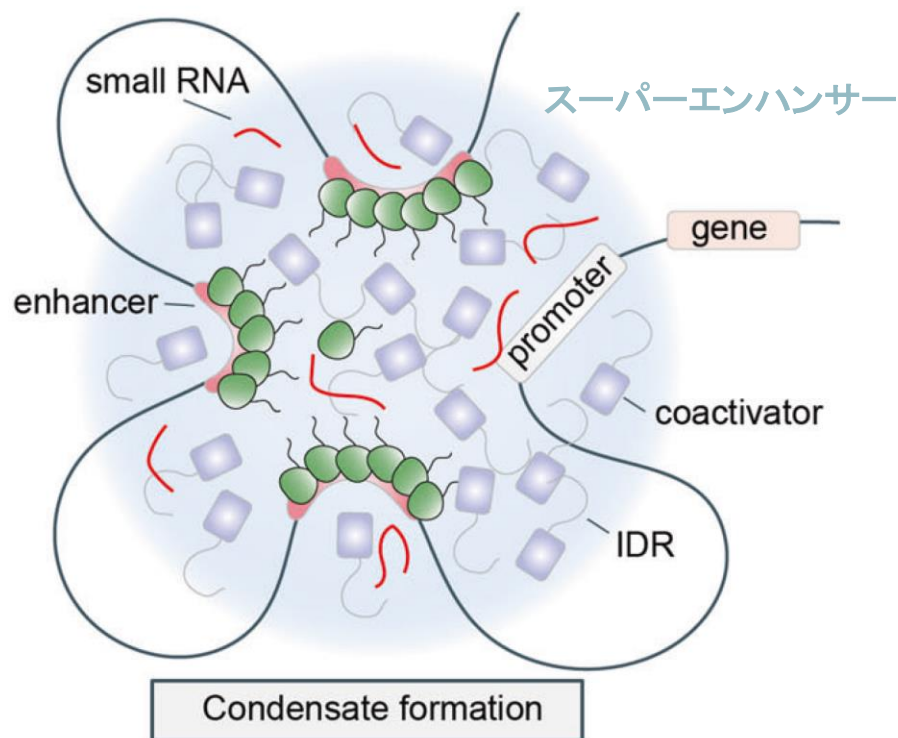
Localization	Condensates	Biological process
Plasma membrane	TCR clusters	T-cell immune signal transduction
	Nephrin clusters	Glomerular filtration barrier
	Actin patches	Endocytosis
	Focal adhesions	Cell adhesion and migration
	Synaptic densities	Neurotransmission
Cytoplasm	Stress granule	mRNA storage and translational regulation
	RNA transport granule	mRNA storage and transport in neuronal cells
	U body	Storage and assembly of snRNPs
	P body	mRNA decay and silencing
	Balbani body	A transient collection of proteins, RNA, and membrane-bound organelles found in primary oocytes of all animals observed to date
	P granule	Germ cell lineage maintenance in <i>Caenorhabditis elegans</i>
	cGAS condensates	Innate immune signaling
Nucleus	Cleavage body	mRNA processing
	Cajal body	Assembling spliceosomal small nuclear ribonucleoproteins
	Gem	Aid histone mRNA processing
	Nuclear speckles	mRNA splicing
	OPT domain	Transcriptional regulation
	PcG body	Transcriptional repression
	PML bodies	Apoptotic signaling, anti-viral defense, and transcription regulation.
	Histone locus body	Processing of histone mRNAs
	Paraspeckles	Storage of certain RNAs
	Perinucleolar compartment	Related to malignancy

液-液相分離



液-液相分離

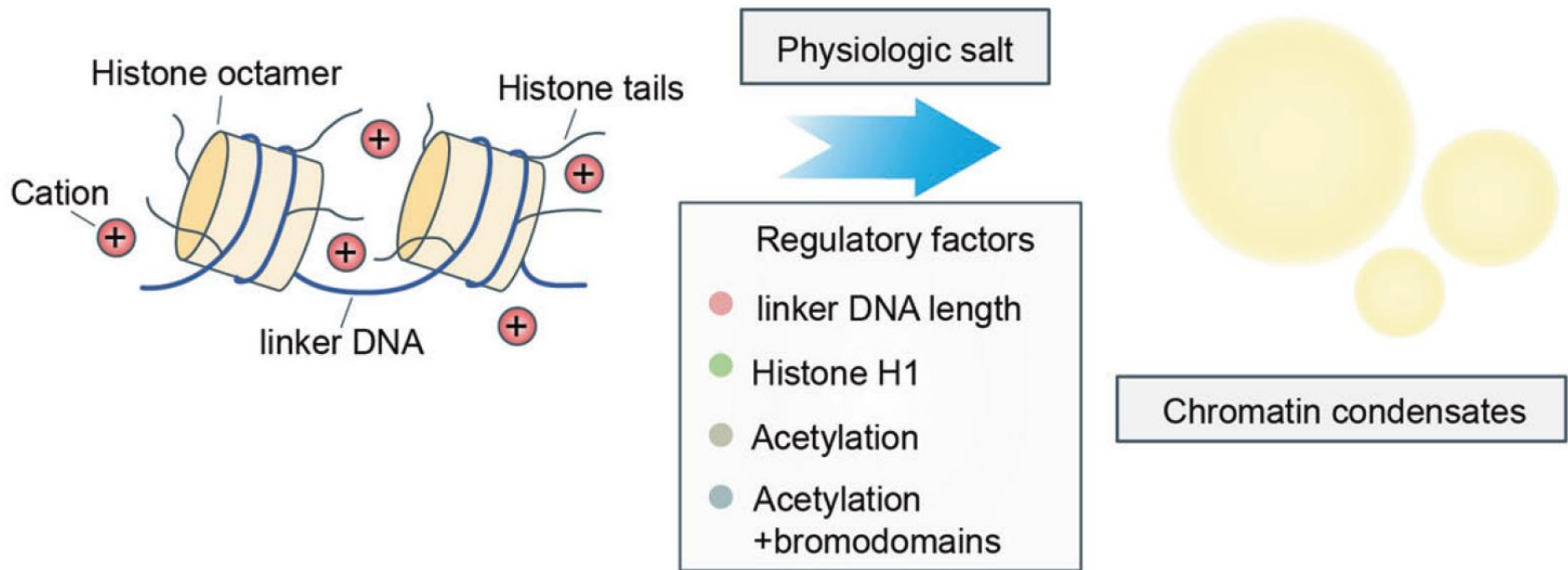
Local RNA concentration



液-液相分離

ゲノム発現制御(1)

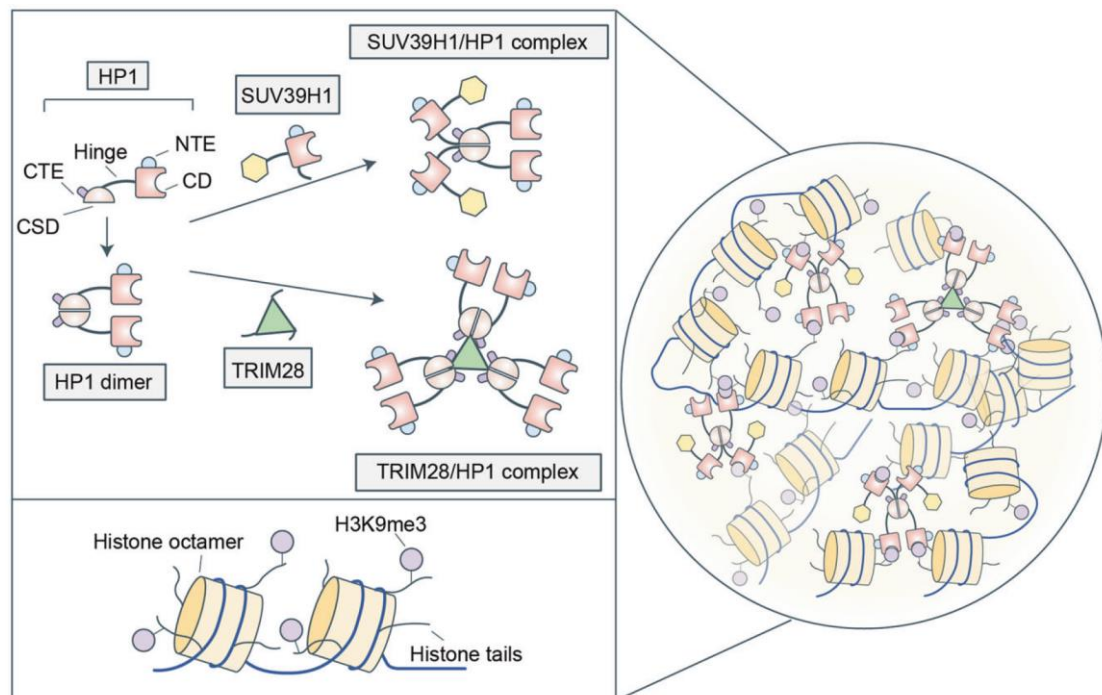
クロマチンは生理的な塩の中でLLPSを形成する。これは、プラスに荷電したヒストン尾部によって駆動される。クロマチン凝縮体の形成や性質は、リンカーDNAの長さ、ヒストンH1、ヒストンのアセチル化などの因子によって制御される。



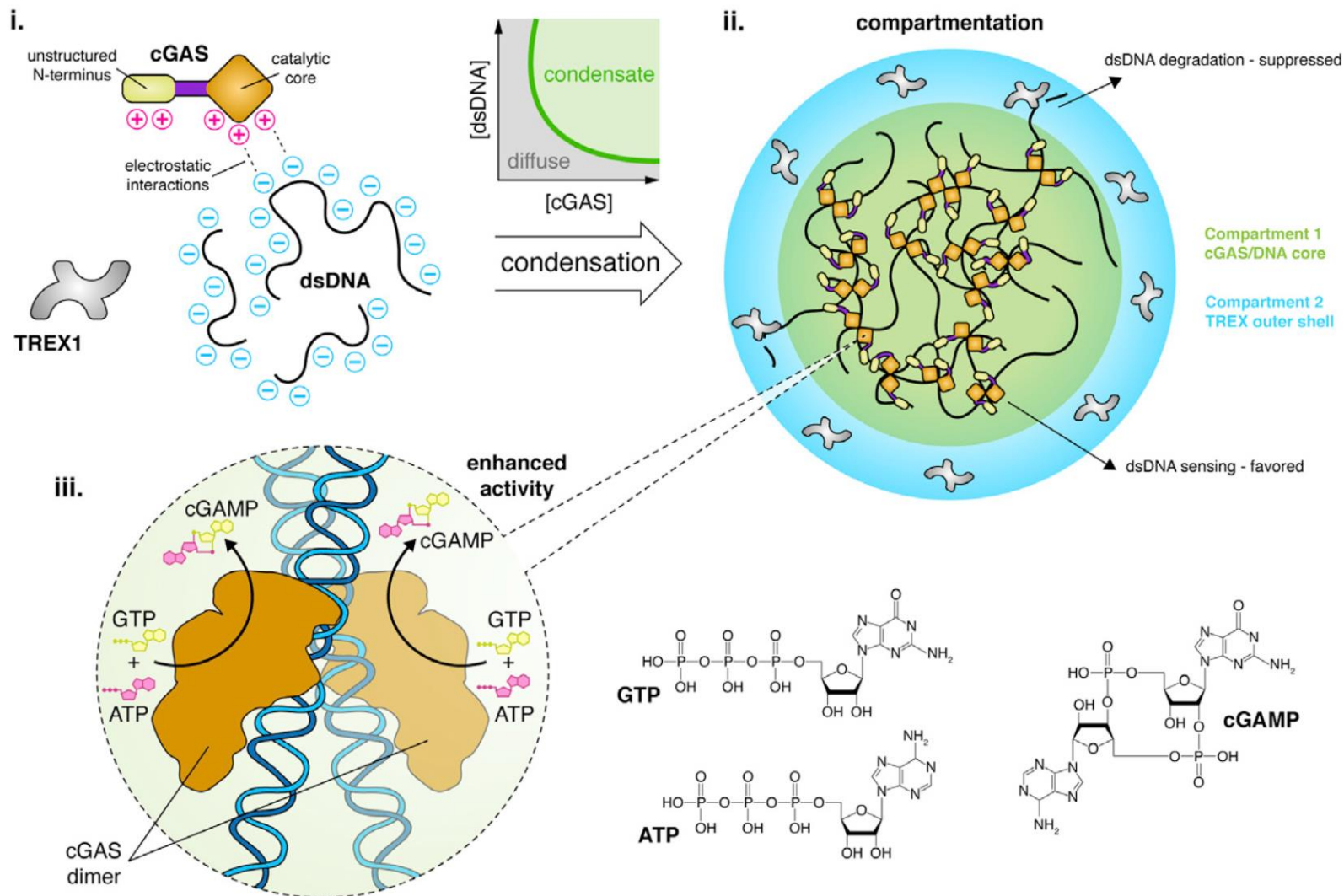
液-液相分離

ゲノム発現制御(2)

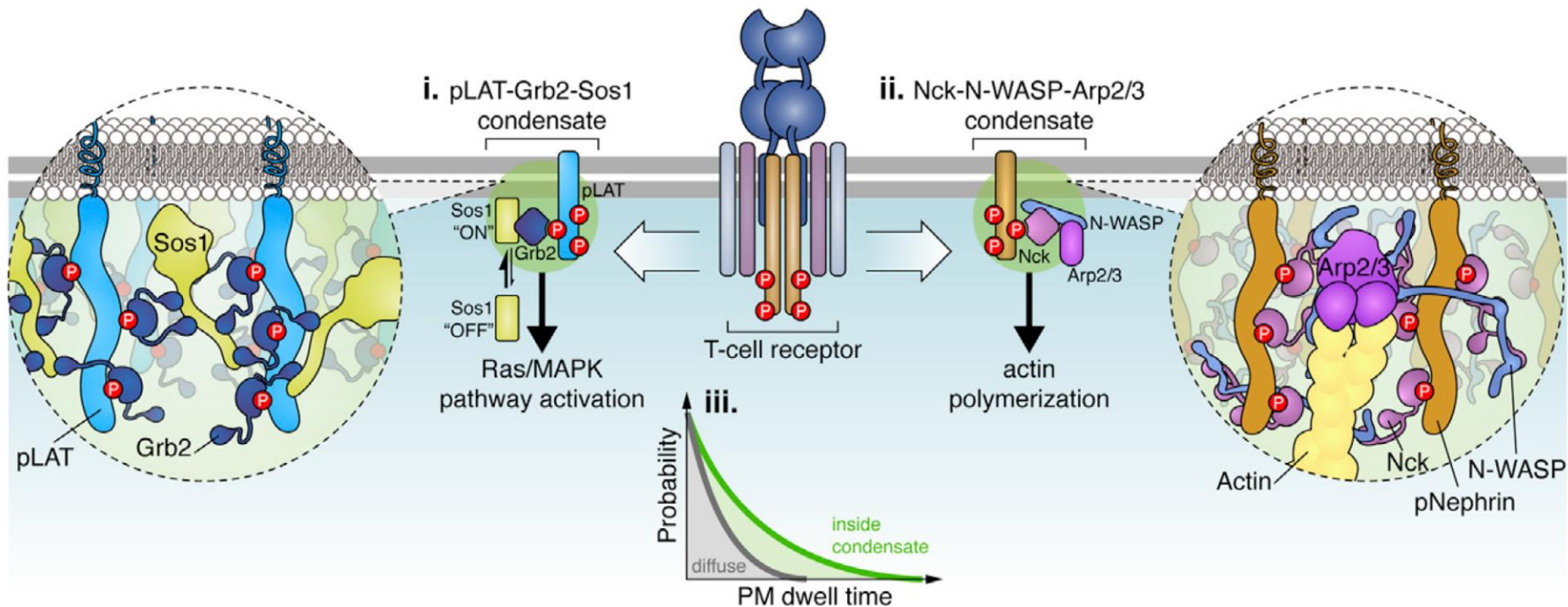
ヒストン修飾とその結合タンパク質の間の多価相互作用が、ヘテロクロマチン凝縮体の形成を推進する。ヘテロクロマチンタンパク質I (HP1)は、クロモドメイン(CD)、クロモシャドウドメイン、3つの無秩序領域(N末端伸長部、ヒンジ部、C末端伸長部)から形成される。HP1の二量体はSUV39H1 (H3K9me_{2/3}ライター)およびTRIM28 (HP1の足場タンパク質)と相互作用し、それぞれの複合体を形成する。これらの複合体はH3K9me_{2/3}と相互作用する複数のCDを含むため、多価相互作用によってH3K9me_{2/3}標識ヌクレオソームアレイが相分離し、凝縮体を形成する



液-液相分離



液-液相分離



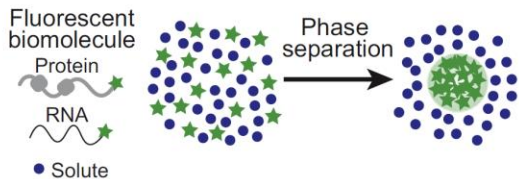
(i) T細胞受容体(TCR)の活性化後、リン酸化LAT(pLAT)は、広範な多価相互作用を通して、細胞膜でGrb2とSos1のLLPSの足場になる。

(ii) Nck-N-WASP-Arp2/3複合体も同様に、pLATまたはpNephrinを足場とする多価相互作用を介して、T細胞活性化時にLLPSを形成する。

(iii) Sos1やArp2/3では、長い滞留時間で高い活性化率を示しつつ、多段階過程を経て細胞膜で活性化される。つまり、拡散条件下(グレー)では、Sos1やArp2/3分子の細胞膜滞留時間は短い。対照的に、LLPSによって形成される多価相互作用ネットワークは、Sos1分子とArp2/3分子の細胞膜滞留時間を増加させ(緑)、これらの速度論的活性化の障壁を容易に乗り越え、下流の(i) Ras/MAPKシグナル伝達や(ii) アクチン重合を活性化することを可能にする。

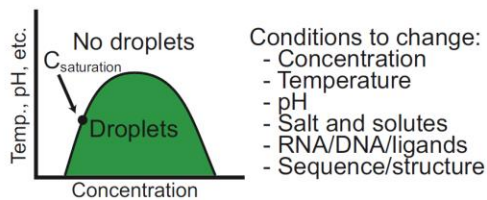
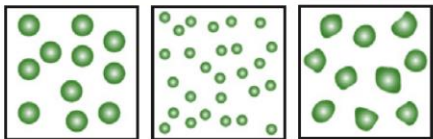
液-液相分離

Phase separation assays

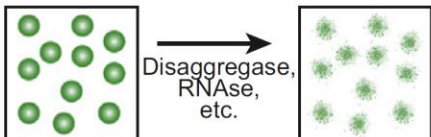


Droplet properties

Number, size, and morphology

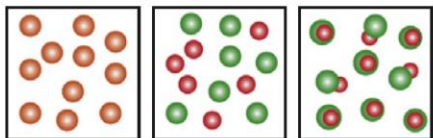


Dissolution

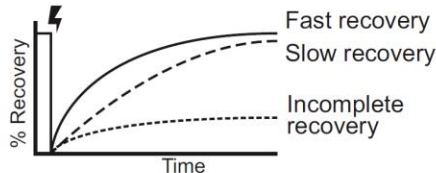
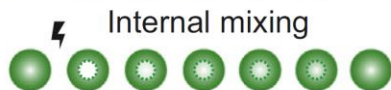
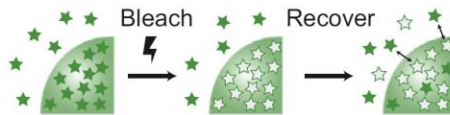


Multicolor labeling

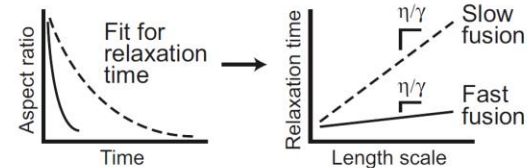
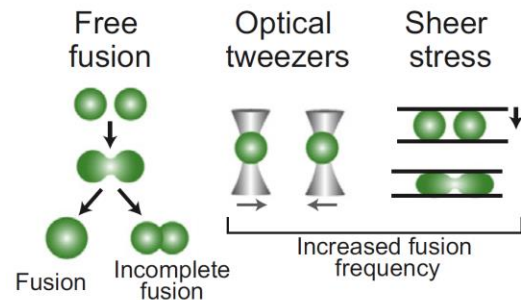
Miscibility, immiscibility, or multiphase architecture



FRAP

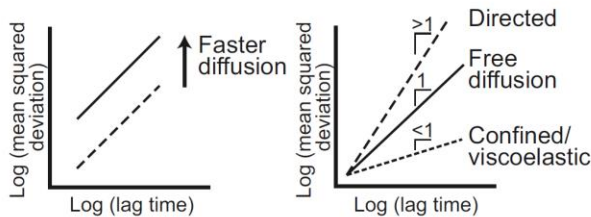


Droplet fusion



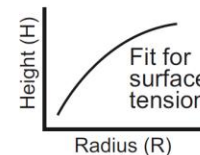
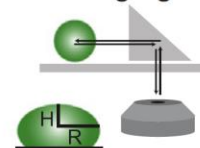
(η/γ) : inverse capillary velocity (viscosity/surface tension)

Microrheology

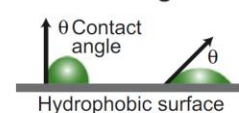


Surface tension

Right angle imaging



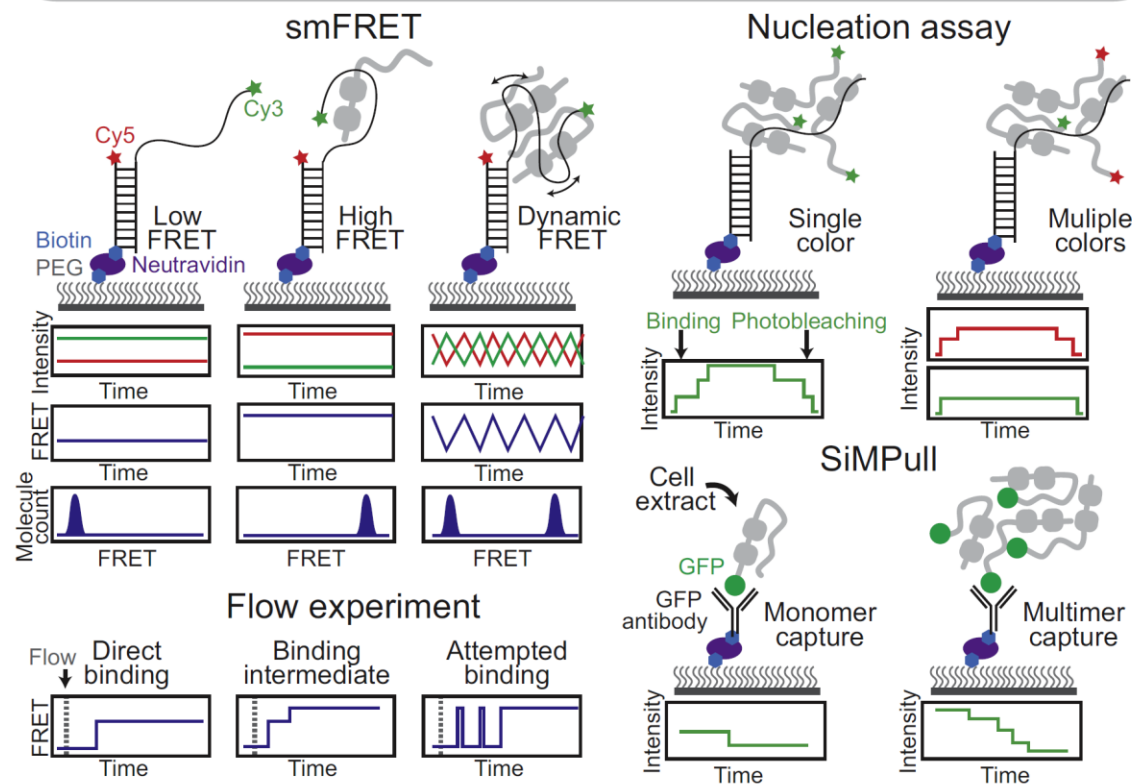
Surface wetting



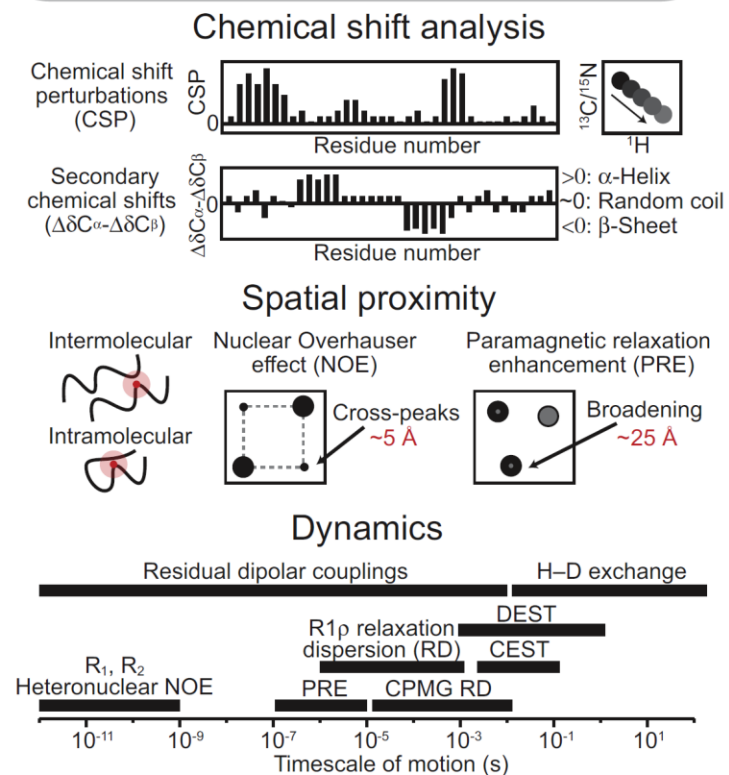
Hydrophobic droplet
Hydrophilic droplet

液-液相分離

Single-molecule assays



NMR



Abbreviations: DEST, darkstate exchange saturation transfer; CEST, chemical exchange saturation transfer; CPMG, Carr-Purcell-Meiboom-Gill.

Ganser & Myong, Trends Biochem Sci, 2020