

【初級】膜型細胞外マトリクス分解酵素 (MT1-MMP) による細胞外マトリクス (ECM) の分解

概要: 細胞内で形成されたタンパク質が膜へ輸送され複合体を形成し、何らかの活動を行った後に細胞内へ取り込まれます。このようなタンパク質の動きを Membrane-type1matrix metalloproteinase(MT1-MMP, MMP14)を例にとってモデルを作成しました。Fig.1 に簡略化した MT1-MMP の動きを示します。MT1-MMP は細胞膜へ挿入後 Tissue inhibitor of metalloprotease-2(TIMP2) と Matrix metalloproteinase-2(MMP2)の 3 分子によって多様な複合体を形成します。形成された複合体は細胞外マトリクス (ECM : extracellular matrix) の分解を行い、MT1-MMP 複合体は細胞内へ移行します。

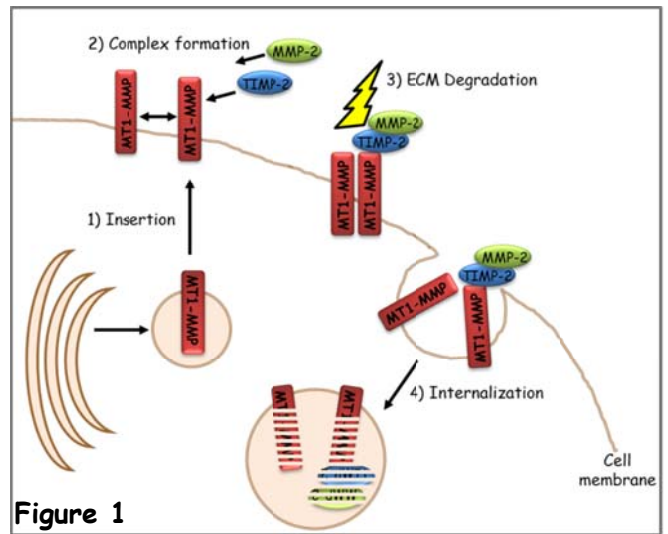


Figure 1

ポンチ絵と A-Cell モデル : MT1-MMP の挿入から細胞内移行までの流れは 1)Insertion 2)Complex formation 3)ECM degradation 4)Internalization の4つに分けられます。それぞれに対応する A-Cell モデルとモデル作成時のポイントを以下にまとめます。

1) Insertion と 4) Internalization (turnover)

MT1-MMP は Vesicle を介して細胞膜へと挿入され、Vesicle となって細胞膜から内在化されます。これは離散的過程と考えられますが、ここでは平均化して連続的過程と考え、反応式で表します (Fig.2)。膜挿入されるのは MMP14 (モデルでは M14 と表記) だけですが、内在化は ECM と結合していないすべての MMP14 複合体で進むとしています。なお、離散的挿入モデルは文献をご覧ください (Watanabe, A., et al., PLoS Biol.Comp., 2013)。

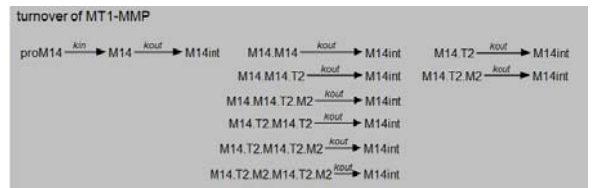


Figure 2

2) Complex formation

膜に挿入されるタンパク質→MMP14
複合体形成に使用される他のタンパク質→TIMP2, MMP2

以上の 3 分子から形成可能な複合体と複合体の形成経路を Fig.3 に示します。形成される複合体は、それぞれが結合して新しい複合体を形成することから、Fig.3 のような状態遷移図を描くことで、A-Cell モデル(Fig.4)を構築する時に複合体とその形成経路の欠損や重複を避けることが可能になります。Fig.3 で形成される複合体の中の 1 つである MMP14・MMP14・TIMP2・MMP2 は複合体形成の後 MMP2 を活性化することが知られています。そこで Fig.5

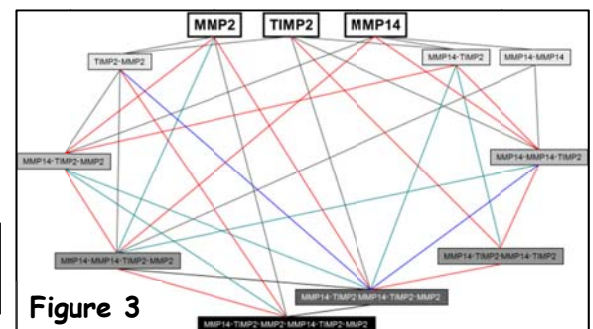


Figure 3

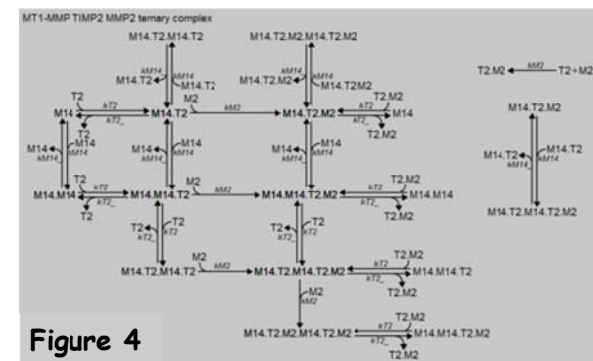


Figure 4

の反応を加えます(上段は activation、下段は deactivation)。Fig.3 と 4 で ECM 分解を行う MT1-MMP 複合体は 4 種類です (M14、M14.M14、M14.M14.T2、M14.M14.T2.M2)。

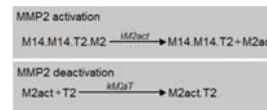


Figure 5

3) ECM degradation

細胞膜上で形成された ECM 分解能を有する複合体 4 種による ECM 分解を A-Cell モデルで表すと Fig.6 になります(ミハエリス・メンテン型反応式による)。ECM(ここでは実験を想定して fibronectin)は分解されて fnd となることで fibronectin(fn)が減少するようにモデルです。M14.M14 は ECM との結合サイトが 2 ヲ所ありますが、Fig.6 ではこれを単純化しています。また MMP2 による fn の分解も省いています。これらを含んだモデルは文献を見てください (Hoshino, D., et al., PLoS Biol.Comp., 2013; Watanabe, A., et al., PLoS Biol.Comp., 2013)。

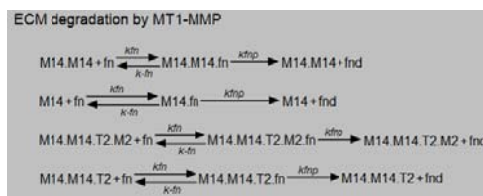


Figure 6