

細胞に学ぶ確率的分子情報処理

上田昌宏¹・柴田達夫²

(¹大阪大学大学院・生命機能研究科・LPバイオナノプロセス、

²広島大学大学院・理学研究科・数理分子生命学)

はじめに

細胞内の情報処理は確率的にはたらく生体分子機械がノイズの伴うシグナルを処理するプロセスである。生体分子機械は熱ゆらぎによる無秩序な攪乱に晒されることで機能を果たすが、情報処理はそのことで不可避免的に確率的性質を持つことになる。ノイズを伴う情報処理がシグナルを適切に加工し伝達する仕組みを解明することは、細胞内情報処理研究における重要な課題のひとつである。また、その原理は確率的演算デバイスの設計に重要な指針を与えることが期待される。

近年の細胞内1分子イメージング技術の進展により、細胞内情報処理過程における各情報分子の確率的な振る舞いを実測することが可能になって来た。また、細胞内情報処理の確率論モデルも進展して来ている。本稿では、細胞性粘菌 *Dictyostelium* の走化性応答を例にとり、細胞内情報処理システムによるノイズの生成、伝搬、処理の基本を整理し、細胞内情報処理におけるノイズと応答性の関連について述べる。

ゆらく入力情報と安定した応答

細いガラス管に誘引物質の溶液を入れて細胞の近くにおくと、ガラス管の先端からしみ出した誘引物質に引かれて細胞が集まってくる(図1A)。こうした応答を一般に走化性(化学走性)とよぶ。細胞性粘菌の場合、サイクリックAMP(cAMP)と呼ばれる化学物質が誘引物質としてはたらく(図1B)。細胞表面にはcAMPと結合できる受容体がありセンサーとしてはたらいている。受容体は三量体G蛋白質共役型(いわゆるGPCR)である。cAMPの濃度勾配があると、細胞両端でのcAMPの結合数に空間的な差ができる。また、細胞が移動することで細胞全体でのcAMPの結合数が時間的に増減する。こうしたcAMP結合数の空間的・時間的な差から細胞が濃度勾配の方向を認識すると考えられている。このような走化性のシグナルは細胞内情報伝達系によって加工されて、下流のシグナル分子を細胞の前方や後方に偏らせることでデジタル的情報として出力される。実際、PI3キナーゼとPTENという蛋白質が細胞の前方と後方に分かれて局在化し、前方ではイノシトール燐脂質のPIP₃の産生を促進し、後方ではPIP₃を分解してPIP₂の産生を促進することが知られている(図1B)[Parent and Devreotes (1999); Parent (2004); Van Haastert and Devreotes (2004)]。この情報がさらに下流の運動システムを制御して走化性が実現される。何も不思議なことはないように思えるかもしれないが、ここで分子反応の確率性を考慮して、このセンシング過程について考えてみよう。

細胞内1分子生理学では、興味のある生命現象が何個の分子で起こるのかをしばしば問題にする。粘菌細胞が走化性を示すのに必要な最低限の刺激は、平均濃度0.8nM、勾配4pM/μm(細

胞前後で約5%)であるという(もっと低い閾値を示す実験例もある)(Mato et al., (1975); Fisher et al., (1989); Van Haastert (1997))。この計測がなされた実験条件では、cAMPの拡散により平均濃度が3pM/sの速度で上昇する。また、細胞が約0.2μm/sの速度で高濃度側へと移動するので、移動による平均濃度の上昇がある。細胞内のcAMP受容体の数(~40000個/片面)、リガンドに対するアフィニティー(~100nM)を考慮すると、細胞あたり平均317個のcAMPが結合し、細胞の前半分と後半分での結合数の差は8個と計算される。1秒間に1.6個の割合で平均cAMP結合数が増加し、細胞の移動に伴う増加は1秒間で0.3個である。1つ1つのcAMP分子が受容体に結合している時間は約1秒で、数秒から数十秒以内に濃度勾配の方向を認識していると考えられている。このように粘菌細胞は数百個のバックグラウンドの中で数個の差をもとにして誘引物質濃度の高い方を認識している。

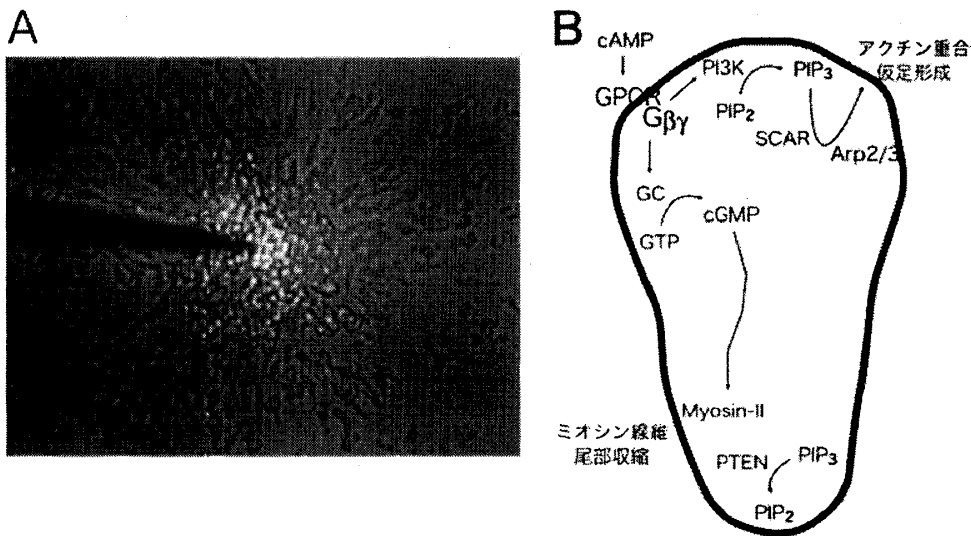


図1: 細胞性粘菌 *Dictyostelium* の走化性応答 (A) と情報処理システム (B)

この数個の差は大きいのか、小さいのか? cAMPと受容体の結合は確率的におこるため、細胞上でのcAMP結合数にはゆらぎが伴う。そのゆらぎの大きさを平均結合数のルートと考えると約18個となり、結合数の前後差よりも大きい。従って、細胞外液のcAMP濃度の勾配と細胞上でのcAMPの結合パターンがゆらぎにより逆転することも自然に起こりうる。ゆらぎが全くなければ、たとえ1個の差であってもその差が情報になりうるだろう。しかし、細胞はゆらぎから逃れることができない。誘引物質の結合数の小さな差を増幅するシグナル伝達系は、ゆらぎによるランダムな結合数の変化も増幅するであろう。このように、ゆらぎを考慮すると入力信号における数個の差は大きいとは言えない。しかしながら、細胞にとっては濃度勾配情報を取り出すのに十分な入力信号となっている。細胞がcAMP結合数の空間的な差を認識しているにしても、或いは、移動することによってcAMP結合数の時間的な増減を認識しているにしても、いずれにしろ、ゆらぎの中から微弱な濃度勾配情報を抽出していることになる。ゆらぐ入力信号からの的確にシグナルを検出する仕組みこそ濃度勾配を認識する仕組みと言ってよいだろう。このようなノイズに満ちたシグナルから適切に情報を取り出し、安定した応答を実現するために、どのようなタイプの反応が用いられ、それらを組み合わせた反応経路はどのよ

うにデザインされているのだろうか。この問いは、細胞内分子の少数性を考慮すると、走化性情報処理システムに限らず、細胞内情報伝達系に一般的に成り立つ問いであろう。

細胞内 1 分子イメージングによるゆらく入力の実測

ゆらぎを伴うあいまいな入力情報がどのように処理されるのかを明らかにするために、我々はこれまで細胞性粘菌 *Dictyostelium* の走化性情報処理システムに注目し、情報伝達分子群の細胞内 1 分子イメージング解析を行ってきた (図 2)。誘引物質 cAMP, cAMP 受容体、Gαサブユニット、Gβγ複合体、PTEN、PI3-キナーゼ、PHドメイン含有蛋白質といった走化性情報処理システムを構成する分子群の細胞内 1 分子イメージングに成功している[Ueda et al., (2001); Matsuoka et al., (2006); Vazquez et al., (2006)]。ここでは誘引物質 cAMP が受容体に結合する過程を 1 分子解析した結果について述べる。

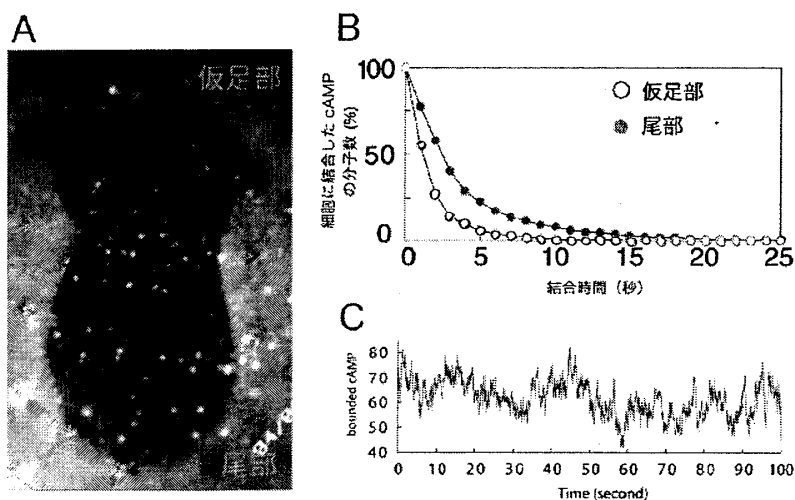


図 2：細胞に結合した cAMP の 1 分子イメージング。(A) 細胞に結合した蛍光 cAMP アナログの 1 分子画像。(B)cAMP の結合時間分布。(C)cAMP 結合数の時間変化。ゆらく入力信号。

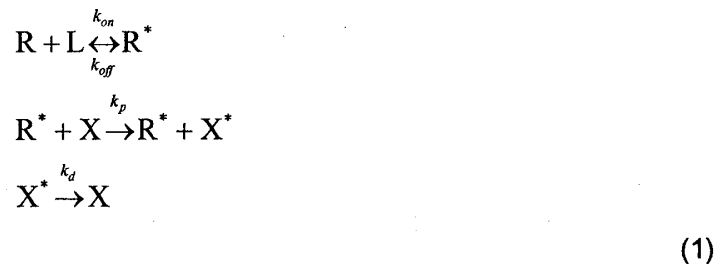
cAMPの蛍光性アナログ (Cy3-cAMP) を用いて濃度勾配を作ると、細胞が Cy3-cAMP に対して走化性を示す。このときに Cy3-cAMP が受容体に結合するようすを 1 分子イメージングした (図 2A) [Ueda et al., (2001)]。1 分子の結合解離が分子状態の履歴を背負うことなくランダムに起これば (ポアソン過程), 結合時間 t の分布は指数分布 $k_{off} \exp(-k_{off}t)$ に従う。ここで、 k_{off} は反応の解離速度定数である。実際、cAMP 分子の結合時間の分布は概ね指数分布になり、結合解離過程をポアソン過程と考えてよいことが分かる (図 2B)。各々の受容体はランダムに結合解離を繰り返すから、結合数には、たまたま多かったり少なかつたりというゆらぎ (ノイズ) の伴うことが分かる (図 2C)。このノイズは測定の誤差によるものではない。また、リガンド濃度の変動によるものでもない。つまり、このノイズは反応が本来確率的に起こるといことから来る内因的ノイズである。このように、細胞が受け取る入力シグナルはノージーである。

我々はさらに走化性を示している細胞上の各部位における解離速度定数を調べた。解離速度定数はリガンドと受容体の相互作用に依存するので、受容体の反応状態の指標となる。結果、仮足部に結合した cAMP は尾部に結合したものよりも約 3 倍早く解離することが分かった (図 2B)。受容体自体は細胞全体に同一のものがほぼ均一に分布しているので、解離速度定数の違いは受容体のはたらき方の違いを反映している。受容体の反応状態をさらに詳細に調べたところ、受容体と G 蛋白質の相互作用の違いに由来していることが分かってきた。すなわち、細

胞前方の仮足部では、受容体と G 蛋白質が効率よく相互作用しているが、尾部では、何らかの仕組みで G 蛋白質の活性化の効率が下がっていると考えられた。これは、外来情報が細胞の前進端(cAMP 高濃度側)から優先的に伝わることを意味する。こうしたバイアスがあると、cAMP の結合パターンが少々ゆらいでも、細胞はそのゆらぎに翻弄されることなく、安定して応答できるだろう。いったん細胞の運動方向が誘引物質濃度の高い方へと向けられると、それが維持されることになる。このように、誘引物質の濃度勾配の情報は、受容体の反応状態の前後極性へと変換され、細胞外から細胞内への情報伝達効率の空間的な違いを生み出す。受容体は細胞内の微小環境(前後極性)に応じてその特性を変調させる柔軟性を有するようだ。

情報伝達におけるノイズ生成・伝搬・処理

ここでは、リガンド(L)とその受容体(R)、さらに、リガンド-受容体の複合体(R*)とそれが活性化するセカンドメッセンジャー(X*)から構成される簡単なモデルを考察する(図3 ; 反応スキーム1)。この反応スキームにおいて、シグナル伝達とノイズ生成について整理し、1分子リガンドキネティクスによって見つかった受容体反応状態の前後極性とシグナル伝達効率の関係について議論する(Ueda and Shibata, 投稿準備中)。



細胞性粘菌の走化性情報処理システムに対しては、XおよびX*を不活性型および活性型G蛋白質と考えることができよう。リガンド結合とセカンドメッセンジャー産生反応はともに、Michaelis-Menten型のキネティクスによって記述することができ、その平均濃度 $\overline{R^*}$ および $\overline{X^*}$ は、

$$\begin{aligned}
 \overline{R^*} &= \frac{L}{K_R + L} R_{total} \\
 \overline{X^*} &= \frac{\overline{R^*}}{K_X + \overline{R^*}} X_{total}
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

ここで、Lはリガンド濃度、 R_{total} は細胞あたりの全受容体数、 K_R はアフィニティーで結合速度 k_{on} と解離速度 k_{off} の比で表される($K_R = k_{off}/k_{on}$)。また、 X_{total} は細胞あたりの全セカンドメッセンジャー数、 K_X はセカンドメッセンジャーの半数が活性化する R^* であり、合成速度 k_p と分解速度 k_d の比で表される($K_X = k_d/k_p$)。

R^* の示すノイズは、時間平均値 $\overline{R^*}$ からの変位で、大きさは分散 $\sigma_R^2 = \overline{(R^* - \overline{R^*})^2}$ で定量され

る。同様に、セカンドメッセンジャーのノイズは $\sigma_X^2 = \overline{(X^* - \bar{X}^*)^2}$ である。柴田と藤本 (2005) によって導かれた *gain-fluctuation relation* に基づくと、セカンドメッセンジャー濃度のノイズは次のように表すことができる。

$$\frac{\sigma_X^2}{\bar{X}^{*2}} = g_X \frac{1}{\bar{X}^*} + g_X^2 \frac{\tau_R}{\tau_X + \tau_R} \frac{\sigma_R^2}{\bar{R}^{*2}} \quad (3)$$

ここで、

$$g_X = \frac{\overline{\Delta X^* / X^*}}{\overline{\Delta R^* / R^*}} = \frac{\partial \log \bar{X}^*}{\partial \log \bar{R}^*} = \frac{K_X}{K_X + \bar{R}^*} \quad (4)$$

$$\tau_R = \frac{1}{k_{on}L + k_{off}}, \quad \tau_X = \frac{1}{k_p R^* + k_d} \quad (5)$$

g_X はゲインと呼ばれ、リガンド-受容体複合体濃度 R^* の変化に対するセカンドメッセンジャー濃度 X^* の応答を表している。 R^* の微小変化 δR^* に対して濃度 X^* が δX^* だけ変化したとすると、ゲイン g_X は R^* の相対的な変化と濃度 X^* の相対的な変化の比で与えられる。 τ_R と τ_X はそれぞれ R^* と X^* の時間変化の特徴時間であり、式5で与えられる。

式3右辺の第1項は内因ノイズ (intrinsic noise)、第2項は外因ノイズ (extrinsic noise) と呼ばれる。前者はセカンドメッセンジャーの生成反応自身に起因するノイズであり、後者はリガンド-受容体複合体のノイズに起因するノイズである。内因ノイズはたとえ外因ノイズがゼロあるいは無視できるようなときにも反応によって生成されるノイズ成分である。外因ノイズは上流ノイズが伝搬して下流反応に現れるノイズ成分である。すなわち、複合体濃度 R^* の示す分散 σ_R^2 のノイズが加工されてセカンドメッセンジャー濃度 X^* の外因ノイズとして出力される。

外因ノイズの項はセカンドメッセンジャーの生成反応に伴って、 R^* のノイズが平均化される様子を表している。まず、 R^* の示すノイズの時間変化が反応の時定数 τ_X に比べて十分ゆっくりの場合を考えてみよう ($\tau_R \gg \tau_X$)。このとき反応は R^* の時間変化によく追従できるだろうから、 R^* のノイズはゲイン g_X で増幅され、濃度 X^* のノイズとなるだろう。確かに、2つの時定数の比 τ_R / τ_X が大きくなるにつれて右辺の $\tau_R / (\tau_X + \tau_R)$ は1に漸近していく。一方、反応の時定数が大きいとき ($\tau_R \ll \tau_X$)、反応は R^* のノイズの時間変化に十分追従できない。反応は R^* のノイズを τ_X 程度の時間で平均しながら R^* の変化を追うことになる。反応の時定数 τ_X が大きくなるにつれて平均化時間が長くなり、外因ノイズは τ_R / τ_X に比例して小さくなる。すなわち、時間平均により外因ノイズが低減する。このように、上流のノイズの時定数と下流反応の時定数の兼ね合いにより、上流のノイズが増幅されたり低減されたりする。外因ノイズを伝達したいときには下流に速い反応を置き、時間平均により消去したいときには下流にゆっくりとした

反応を置けばよい。

さらに式3から内因ノイズと外因ノイズの項はゲインに対して異なる依存性を示すことがわかる。すなわち、内因ノイズはゲインの1乗に比例し、外因ノイズは2乗に比例している。従って、ゲインが大きくなるにつれて X^* のノイズの総量に占める外因ノイズの割合が大きくなっていく。逆に、ゲインが小さくなるにつれて内因ノイズの割合が大きくなっていく。同じ反応でも濃度領域によってゲインは変化し、また反応の種類(Michaelis-Menten反応やアロステリック反応など)によりゲインは変わる[Shibata and Fujimoto 2005]。そのため、反応の濃度領域や種類により、上流のノイズの影響が異なってくる。上流のシグナルの微小な変化を伝搬するにはゲインの高い反応を用意すればよいが、ノイズの寄与も大きくなる。

ここでは上流と下流の1段階の反応を考えたが、通常反応はさらに何段にもわたってカスケードを形成している。情報伝達カスケードの各反応段階の時定数とゲイン、並びにカスケードにそった時定数やゲインの並び方により、上流からの外因ノイズは伝搬されたり低減されたりし、それに各反応段階で作られる内因ノイズが加わって出力のノイズが決まる。こうした各反応段階における時定数とゲインを実験的に決定することができれば、細胞内情報伝達におけるノイズ特性を解明することができる。

式(3)と(5)から受容体反応状態とシグナル伝達効率の関係について重要な結論が得られる。リガンドが受容体から解離する速度が早くなると、時定数 τ_R が小さくなり、従って、セカンドメッセンジャーに伝わる外因ノイズの量が減る。信号のSN比は \bar{X}^*/σ_X で表されるので、リガンド解離速度の上昇は信号のSN比の上昇につながる。仮足部に結合したcAMPは尾部に結合したものよりも約3倍早く解離することから、受容体は細胞の仮足部でより質の高い信号を送っている可能性がある。細胞内の微小環境に応じて受容体の特性が変調されることにより、信号のSN比が空間的・時間的に調節されるのかもしれない。

ノイズによる濃度勾配センシングの制限

ここでは、空間勾配のセンシングを理論的に考察する(Ueda and Shibata, 投稿準備中)。リガンドの平均濃度が L 、細胞前後の濃度差を ΔL とした時に、活性化されたセカンドメッセンジャーの細胞の前後における濃度差 ΔX^* とそのノイズを調べる(図3B)。反応により濃度差 ΔL はリガンド-受容体複合体濃度の前後差 ΔR^* を作りだし、それが活性化したセカンドメッセンジャーの濃度の前後差 ΔX^* を生み出す。従って、入力シグナルは ΔL で出力は ΔX^* である。前後差 ΔR^* や ΔX^* は時間的に変動するノイズを含む。ノイズの大きさはそれぞれの分散 $\sigma_{\Delta R}^2$ と $\sigma_{\Delta X}^2$ で評価できる。 $\sigma_{\Delta R}^2$ や $\sigma_{\Delta X}^2$ には、これまでの議論と同様に、内因ノイズと外因ノイズからの寄与がある。入力シグナル ΔL が十分に小さいとき、シグナル ΔR^* や ΔX^* のノイズの相対的な大きさ $\sigma_{\Delta R}/\Delta R$ と $\sigma_{\Delta X}/\Delta X$ の間には次の関係が成り立つ。

$$\frac{\sigma_{\Delta X}^2}{\Delta X^{*2}} = \frac{1}{g_X X^*} \left(\frac{\bar{R}^*}{\Delta R^*} \right)^2 + \frac{\tau_R}{\tau_X + \tau_R} \left(\frac{\sigma_{\Delta R}}{\Delta R^*} \right)^2, \quad (6)$$

ノイズの相対的な大きさ $\sigma_{\Delta X}/\Delta X$ の逆数 $\Delta X/\sigma_{\Delta X}$ はシグナルとノイズの強さの比を与え、この

比が大きい方が走化性の正確さは高くなるだろう。この比を走化性シグナルのSN比と考える

$$(SNR = \overline{\Delta X^*} / \sigma_{\Delta X})$$

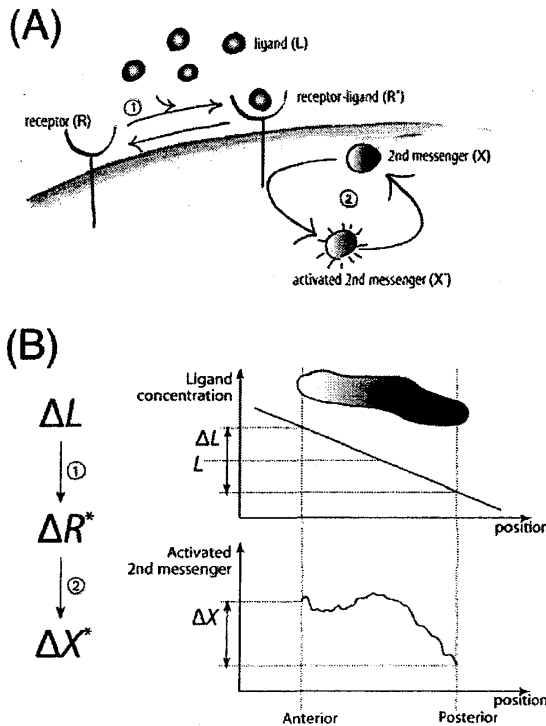


図 3 : 走化性情報処理の確率モデル。
 (A)リガンドが受容体と結合し、その複合体がセカンドメッセンジャーを産生する。(B)細胞はリガンド平均濃度 L で濃度勾配 ΔL に置かれている。入力は ΔL であり、出力は ΔX であ

そこで、相対的な濃度勾配の大きさ $\Delta L/L$ を一定に保ち、様々なリガンド濃度 L に対する SNR をプロットした(図 4)。図から分かるように、SNR は L に対して上に凸の山型の依存性を示す。SNR が最大値を示す濃度 L は K_R と K_X の間にある。この最適濃度は主として K_R によって決まり、 K_X の変化には比較的影響を受けない。最適濃度より左側で L の増加とともに SNR が高くなるのは、セカンドメッセンジャーの濃度 X の増加にともなってノイズが低減することによると考えて概ねよい。一方、右側で SNR が減少のプロファイルを示すのは受容体がリガンドで飽和して、セカンドメッセンジャーに十分な濃度差を作り出すことが出来ないことに関係している。

Fisherらは細胞性粘菌 *Dictyostelium* に対して、cAMP の濃度勾配を一定に保ちながら様々な cAMP 濃度 L において走化性の正確さを測定した[Fisher et al., (1989)]。その結果、走化性の正確さは上に凸の山型の概形を示し、我々の議論とよく一致する。最適濃度もほぼ一致する。このことは、シグナル伝達系の機能が反応のノイズに制限されていることを示しているといえる。

リガンド濃度 L のときに、細胞が走化性を示す最小の濃度勾配 ΔL を求めれば、それは走化性の閾値である。粘菌細胞はリガンド濃度によらず一定の閾値 SNR をもつと考えると、リガンド濃度 L がアフィニティー K_R よりも十分に小さいときに、走化性を示す最小の濃度差 ΔL とリガンド濃度の平均値 L の間には関係式 $\Delta L \propto \sqrt{L}$ が成り立つ。Van Haastert(1983)の実験結果(論文にある表 2)を解析すると $\Delta L \propto L^{0.5}$ となり、我々の結果とよく一致している。

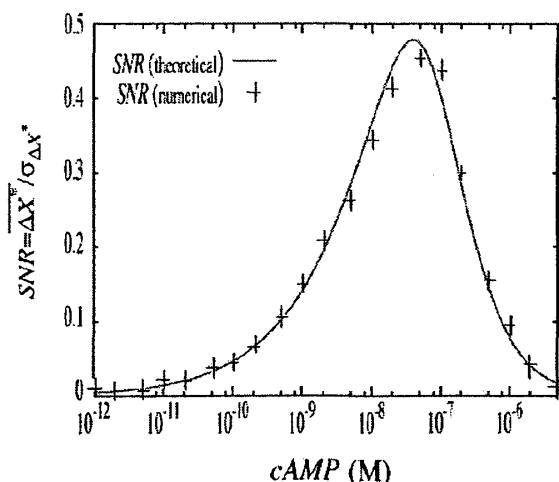


図4: リガンドの平均濃度 L に対する走化性シグナルの SN 比の依存性。濃度勾配 $\Delta L/L$ を一定として、式(6)を用いて計算した。必要なパラメーターは細胞性粘菌で実験的に得られている数値に従った。

ここで考えてきたモデルにはセカンドメッセンジャーの反応までしか含まれていない。しかし、実際のシグナル伝達カスケードはもっと長い。もしも、下流に行くほど反応の時定数が大きくなっていけば、下流に行くほど平均化作用が強くなり、上流では十分に大きくできなかったシグナルとノイズの比を下流の反応で大きくできる可能性がある。もしもこれが本当であるならば、リガンドの濃度勾配 ΔL が十分に大きければ、上流の反応で十分に濃度勾配の情報を取り出せるが、濃度勾配 ΔL が十分に大きくない場合は、シグナル伝達カスケードの上流から下流までをフルに使ってノイズを平均化し、情報を取り出しているかもしれない。この場合、下流の反応は時定数が大きいのでレスポンスは遅い。従って、下流反応を使う必要のあるほど濃度勾配に対する細胞の応答は鈍くなるだろう。注意する必要があるのは、それぞれの反応は内因ノイズを作り出すから、下流に行くほどトータルのノイズ源の数は増していく。従って、大事なシグナル処理はできるだけ上流で行われた方がいいともいえる。

おわりに

本稿では細胞性粘菌の走化性応答を例として取り上げ、細胞内情報処理システムで生成し伝搬されるノイズの基本を整理した。ここで検討した簡単なモデルから得られた結果は細胞中の多くの情報処理システムで成り立つであろうと考えられる。こうした研究を通して、細胞がノイズをコントロールするために用いる巧妙な方法が見えてくるかもしれない。本稿で取り上げた受容体特性の調節による信号の質のコントロールはその一例と考えることができるだろう。他のノイズ処理機構については別の機会に議論したい。

参考文献

- 柴田達夫・上田昌宏 (2005) 細胞の反応ゆらぎとシグナル伝達, 蛋白質・核酸・酵素 50, 1940-1947. (共立出版)
- Fisher, P. R., Merkl, R., and Gerisch, G. (1989). Quantitative analysis of cell motility and chemotaxis in *Dictyostelium discoideum* by using an image processing system and a novel chemotaxis chamber providing stationary chemical gradients. *J. Cell Biol.* 108, 973-984.
- Mato, J. M., Losada, A., Nanjundiah, V., and Konijn, T. M. (1975). Signal input for a chemotactic response in the cellular slime mold *Dictyostelium discoideum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 72, 4991-4993.
- Matsuoka, S., Iijima, M., Watanabe, T.M., Kuwayama, H., Yanagida, T., Devreotes P., and Ueda M. (2006) Single molecule analysis of chemoattractant-stimulated membrane recruitment of a PH domain-containing protein. *J. Cell Sci.* 119: 1071-1079.
- Parent, C.A., and Devreotes, P.N. (1999). A cell's sense of direction. *Science* 284, 765-770.
- Parent, C.A. (2004). Making all the right moves: chemotaxis in neutrophils and *Dictyostelium*. *Curr. Opin. Cell Biol.* 16, 4-13
- Shibata, T., and Fujimoto, K. (2005). Noisy signal amplification in ultrasensitive signal transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 331-336.
- Ueda, M., Sako, Y., Tanaka, T., Devreotes, P., and Yanagida, T. (2001). Single-molecule analysis of chemotactic signaling in *Dictyostelium* cells. *Science* 294, 864-867.
- Ueda and Shibata. Stochastic signal processing and transduction in the chemotactic response of eukaryotic cells. in preparation.
- Van Haastert, P. J. (1983). Sensory adaptation of *Dictyostelium discoideum* cells to chemotactic signals. *J. Cell Biol.* 96, 1559-1565.
- Van Haastert, P.J.M. (1997). Transduction of the chemotactic cAMP signal across the plasma membrane, *In "Dictyostelium"* (Y. Maeda et al., ed.), Universal Adacemy Press, Tokyo, p173.
- Van Haastert, P.J., and Devreotes, P.N. (2004). Chemotaxis: signalling the way forward. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5, 626-634.
- Vazquez, F., Matsuoka S., Sellers, W. R., Yanagida, T., Ueda, M., and Devreotes, P. (2006) Tumor suppressor PTEN acts through dynamic interaction with the plasma membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 3633-3638.