

## 細胞内シグナル伝達の A-Cell モデル構築ガイド【まえがき】

2012 年 12 月

東京大学医科学研究所腫瘍数理分野

市川一寿

### はじめに

我々は反応拡散モデルの構築とシミュレーションを実行するソフトウェア A-Cell を開発して公開し、さらに新学術領域「修飾シグナル病」では A-Cell の Java 版を開発して公開した。これまでの我々のスタンスは、複雑な A-Cell モデルも単純な化学反応や拡散の組み合わせでできているので、基本を習得した後は自分の研究対象のシグナル伝達を A-Cell を用いて試行錯誤しながらつくる、というものであった。しかし実際には何から手を付けたらよいのか、またどのような手順を進めたらよいのかわからず、なかなか手が出せない人が多いことも事実であった。このように A-Cell を使う前の段階に障壁があることは認識してはいたものの、実験結果などを総合して A-Cell を使ってモデルを構築する段階は「曰く言い難し」であり、論理的な説明が困難なために避けてきた、というのが本音であった。おそらくこの部分に触れた解説書や教科書もないのではないかと思われる（そもそも数理モデル構築に関する教科書なるものが非常に少ない）。しかし数理モデル研究を活性化するためには何らかの手を打つ必要があることも確かである。そこで研究室で議論などを行い、モデルの難易度によって例題を階層化すること、および大雑把なシグナル伝達のポンチ絵から A-Cell を使ったモデル構築へ至るための方法を解説することにより障壁が低くなるのではないかと考え、本資料の作成に至った。これは我々にとって初めての試みであり、不十分な点が多いであろう。また従来の解説書や教科書に見られるように単なる例題の列挙に陥っているきらいもあるかもしれない。この点は今後の改訂に反映させるといってお許しいただきたい。

この資料は、研究室の特任研究員である大島大輔博士と学振 PD の渡部綾子博士の協力によって完成したものである。

### 資料の構成

本資料は 2 つの特徴がある。その第一は A-Cell モデルを基礎、初級、中級、上級に階層化して具体例を例示することにより、自分が研究対象にしているシグナル伝達がどこに位置するのかを知り、例題と自分のシグナル伝達を比べることで、自分の数理モデルを構築することを支援する点である。第二はシグナル伝達のポンチ絵から A-Cell による数理モデルへ繋げる道筋を示した点にある。我々の研究室での議論で、シグナル伝達のポンチ絵は研究者であれば描けるのではないかということになった。それならば、ポンチ絵から A-Cell モデルに持って行く方法を解説すれば何とかなるのではないだろうか。そこで本資料では、それぞれの階層におけるモデルの説明に、ポンチ絵→A-Cell モデルの道筋を示した。ただし実際のモデルは対象特異的であるため、皆さんの興味が無いシグナル伝達を使って解説

されているかもしれない。この時はシグナル伝達経路の形（構造）に着目し、それを自分のシグナル伝達と比較していただければ幸いである。

### **数理モデルの階層**

数理モデルは、反応のみを扱えば点モデル（temporal model）となり、反応に拡散を加えれば 2D や 3D モデル（reaction-diffusion model、反応拡散モデル）となる。本資料では各階層について、点モデルと 2D/3D モデルに分けて解説している。そこでまず、各階層の定義（のようなもの）を述べよう。

**基礎：**何にでもそれ以上小さくならない基礎や単位というものがあるものである。この単位より下の階層の議論はまったく別の理論的枠組みが必要となる、と言う意味での単位である。数理モデルの階層でいう基礎も、モデルを構築するときの単位を集めたものである。しかし反応の単位は何かと問われればそれは一次反応（複合体の解離反応など）と二次反応（複合体形成反応）であり、これに対する解説だけではあまりに不親切であろう（3 次反応以上は扱わない、理由は別掲）。そこで、これを組み合わせた連続反応、平衡反応、Michaelis-Menten 型反応、そして閉ループ反応までをこの階層に含めた。一方拡散については、 $t=0$  に一点に局在する物質が広がる場合（ふつうの拡散、細胞局所で作られたタンパク質の拡散など）と物質の湧き出し（供給）がある場合の拡散（イオンチャネルからの流入イオンの拡散など）をこれに含めた。事例は以下の 3 階層に分けて紹介した。

**初級：**これは基礎の反応を直線的に組み合わせれば構築できる数理モデルである。シグナルの戻りがあるフィードバックや、反応先に向かうのに平行して 2 つの経路があるようなフィードフォワードを含まない数理モデルである。この階層のモデルはポンチ絵から丹念に A-Cell モデルを作れば完成する。2D/3D の場合には簡単な反応拡散モデルである。

**中級：**反応にフィードバックやフィードフォワードがある場合や、反応拡散モデルにおいては局在を扱うような場合の数理モデルである。この階層の定義は少々曖昧であるが、上級ではなくかといって初級でもないという数理モデルがどうしても存在するので、これをここに階層化したという面もある。

**上級：**これは振動と時空間パターン形成に関わる数理モデルである。この数理モデルは作るのが難しいだけでなく、シミュレーション結果の解釈も難しい。その上、現象とそれに関わる役者がわかっている、役者をどのように配置してどのように動かしたら目的とする現象が得られるのかも簡単にはわからない場合が多い。

ここで注意をひとつ。数理モデルの階層は上級ならば論文になるが初級では論文にならない、というものではない。ここで言う階層は数理モデルの構造の複雑さや解析の難しさによって分類したものであり、上級に近くなるほどモデルを作るのも、またシミュレーション結果を解釈するのも難しくなるという意味である。

### まえがきのおわりに

本資料を見ていただくことで A-Cell を用いた数理モデルが構築できると期待しているが、これですべてが解決したとは思っていない。最近では実験と数理モデルの共同論文が増えているものの、数理モデルをつくる、というモチベーションの問題が残っている。今後の課題である。

2D/3Dモデル		点モデル
単純拡散・ 湧き出しがある拡散・	<b>基礎</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一次反応</li> <li>・二次反応</li> <li>・ミカエリス-メンテンの反応</li> <li>・閉ループ反応</li> </ul>
簡単な反応拡散・	<b>初級</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・EGFRにおけるリガンドとレセプターの反応</li> <li>・視細胞におけるシグナル伝達</li> <li>・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</li> </ul>
MT1-MMPによるECM分解の時空間・ モデル	<b>中級</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シナプス可塑性</li> </ul>
NF- $\kappa$ Bの振動の時空間モデル・	<b>上級</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・転写因子NF-<math>\kappa</math>Bの振動</li> </ul>

## 【基礎】一次反応

**概要：**細胞内での一次反応の例は多い。たとえば細胞表面のレセプターに結合したリガンドが解離するのは一次反応であるし、Michaelis-Menten の反応式において酵素基質複合体が分解して生成物が生ずる反応も一次反応である。ここでの説明は一般化して、物質 A が自然に物質 B へと変換される反応（これは放射性同位元素の自然崩壊と同じである）、あるいは複合体 LR がそれを構成する物質 L と R に分解する反応を例にとる。具体例は「リガンドとレセプターの反応（EGFR）」を参照いただきたい。

**ポンチ絵と A-Cell モデル：**この簡単な例ではポンチ絵と A-Cell モデルは同じである（図 1）。

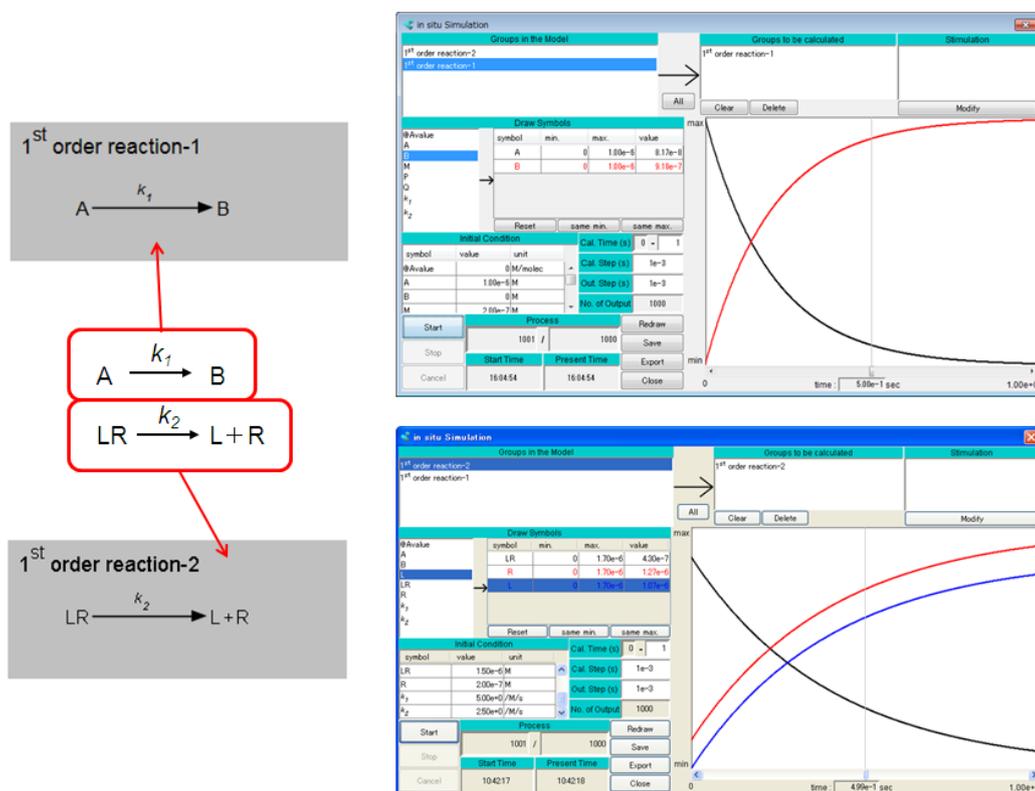


図 1 一次反応のポンチ絵・A-Cell モデル(左)とシミュレーション結果(右)

ポンチ絵を赤枠内に、A-Cell モデルを灰色四角内に示す。(A-Cell モデルは[こちら](#))。それぞれのシミュレーション結果を右に示す(A-Cell の in situ simulation 機能を用いたシミュレーション)。

1<sup>st</sup> order reaction-1 の例では物質 A は B に変換されるだけなので、右上に示すシミュレーション結果では A (黒線) が減少し、B (赤線) が増加する。1<sup>st</sup> order reaction-2 の例では物質 LR は L と R に変換されるので、LR (黒線) が減少し、L (赤線) と R (青線) が増加する。2 つのグラフが重ならないようにするため、R の初期値は 0 ではなく 0.2 $\mu$ M に設定したがこれは任意である。この例では L をリガンド、R をレセプターと考えれば、レセプター・リガンド複合体 LR からの解離反応そのものである。計算条件は計算時間：0~1s、計算時間間隔：1ms、出力時間間隔：1ms である。

## 【基礎】二次反応

**概要：**二次反応では物質 A と B が結合して複合体 C が生成され、タンパク質の複合体形成の基礎的な反応である。たとえば細胞表面のレセプターにリガンドが結合するのは二次反応であるし、Michaelis-Menten の反応式において基質と酵素が結合して酵素基質複合体が生成する反応も二次反応である。具体例は「リガンドとレセプターの反応 (EGFR)」を参照いただきたい。

**ポンチ絵と A-Cell モデル:**この簡単な例ではポンチ絵と A-Cell モデルは同じである (図 1)。

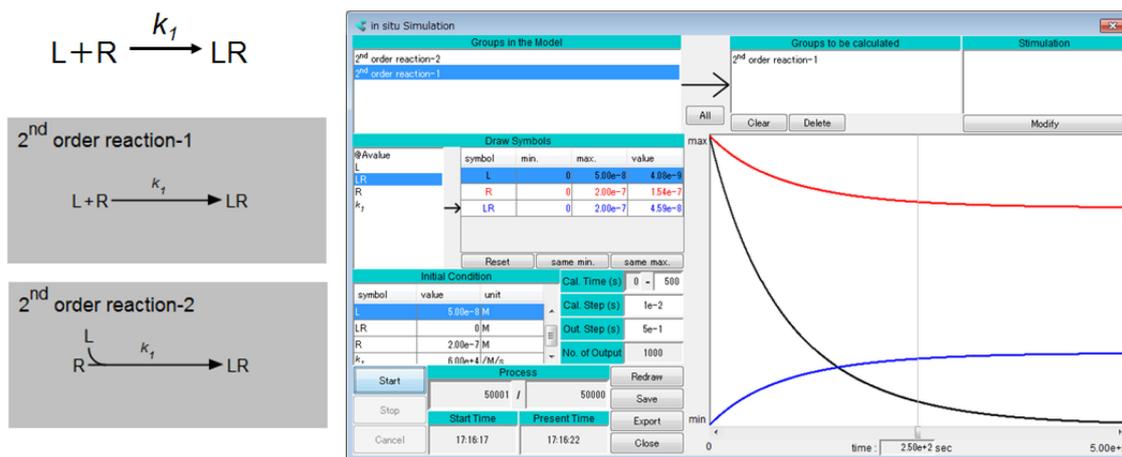


図 1 二次反応のポンチ絵・A-Cell モデル(左)とシミュレーション結果(右)

ポンチ絵を A-Cell モデルに表したものを灰色四角内に示す。結合反応の表現方法は 2 種類あり、それぞれの灰色四角内に示す。これは表現法の違いに過ぎないのでどちらでも良く、全く同じシミュレーション結果を与える。下の表現法は、レセプターに 2 個以上のリガンドが連続的に結合する場合に用いると便利である(「リガンドとレセプターの反応 (EGFR)」参照)。シミュレーション結果は図 1 右のとおりである。A-Cell モデルは[こちら](#)と[こちら](#)。計算条件は計算時間：0~500s、計算時間間隔：10ms、出力時間間隔：0.5s。

ここで t=0 から 300 秒間、L が一定濃度で投与され続けた場合のシミュレーションを図 2 に示す。L の 300 秒間投与は A-Cell の Stimulation 機能を使用。A-Cell モデルは[こちら](#)。計算条件は同一である。結果は図 1 とはかなり異なるが、この理由はお考えいただきたい。

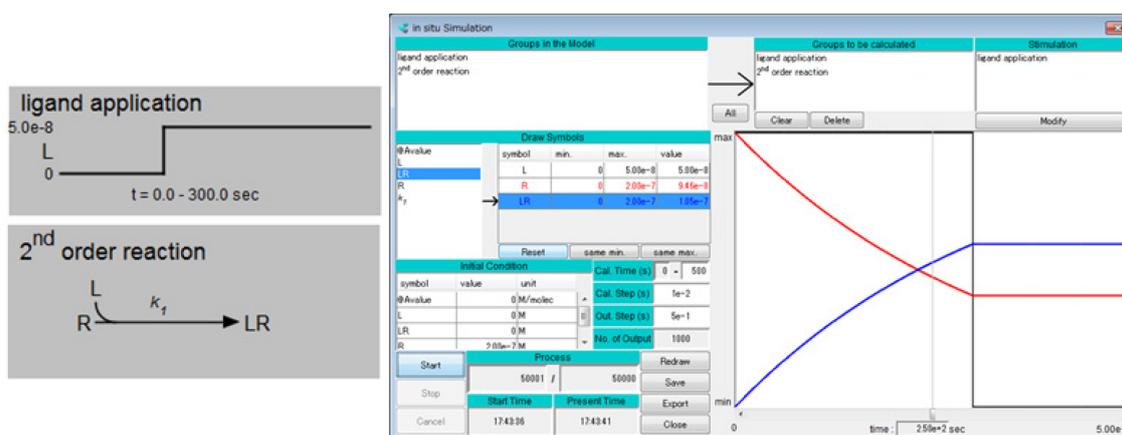


図 2 リガンドを 300 秒間投与する二次反応の A-Cell モデル(左)とシミュレーション結果(右)

## 【基礎】 Michaelis-Menten の反応

**概要：** 酵素反応の代表として Michaelis-Menten(MM)の反応を取り上げる。MM では酵素と基質が平衡反応で記述し、生成物が生じるのを一次反応で記述しており、細胞内のシグナル伝達の数理モデルでは多用される。

**ポンチ絵と A-Cell モデル：** MM も簡単な例であり、ポンチ絵 (図 1 左上) と A-Cell モデル (図 1 左下の灰色四角内) は同じである。

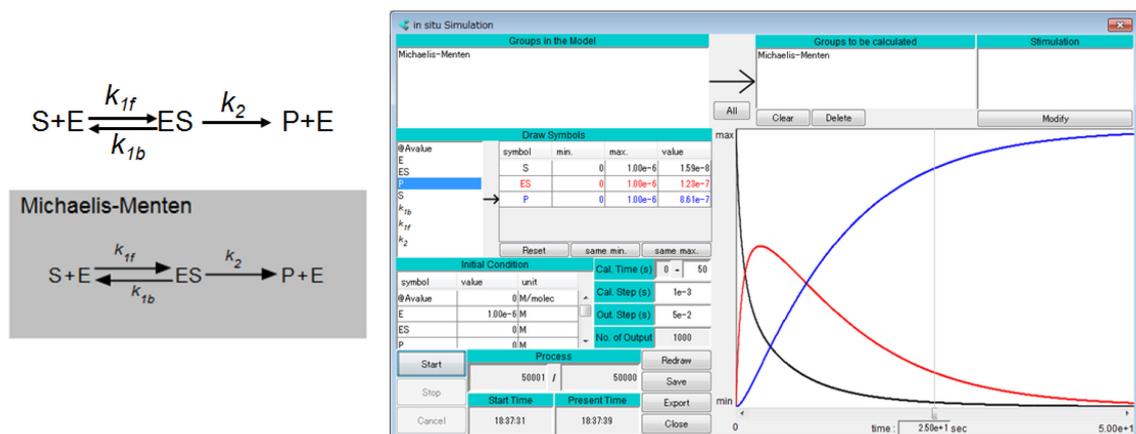


図 1 Michaelis-Menten の反応のポンチ絵・A-Cell モデル(左)とシミュレーション結果(右)

シミュレーション結果は図 1 右のとおりである。このパラメータ条件では酵素-基質複合体 ES (赤線) が一過性に形成され、生成物 P (青線) が時間経過とともに増えてゆく。A-Cell モデルは [こちら](#)。計算条件は計算時間: 0~50s、計算時間間隔: 1ms、出力時間間隔: 0.05s。MM では時間経過に伴って基質が減少して生成物が増加するが、その途中の時間経過はパラメータによって異なったものとなる。A-Cell モデルに含まれる速度定数や初期濃度などのパラメータを様々に変化させ、系の振る舞いがどう変化するか確認していただきたい。

### 【基礎】閉ループ反応

**概要：**閉ループ反応とは反応出力が次々に伝播して行き、最後の反応出力が入力に戻る一種のフィードバック機構ある。ここでは一次反応で構成した閉ループ反応の例を示す。このような閉ループ反応は、小胞体のカルシウム流出（Calcium Induced Calcium Release: CICR）における正のフィードバック機構や、概日リズムにおける正のフィードバックを含む多重ループの基礎になるものである。

**ポンチ絵と A-Cell モデル：**図 1 に示す通りポンチ絵（上）と A-Cell モデル（下）はほぼ同一である。

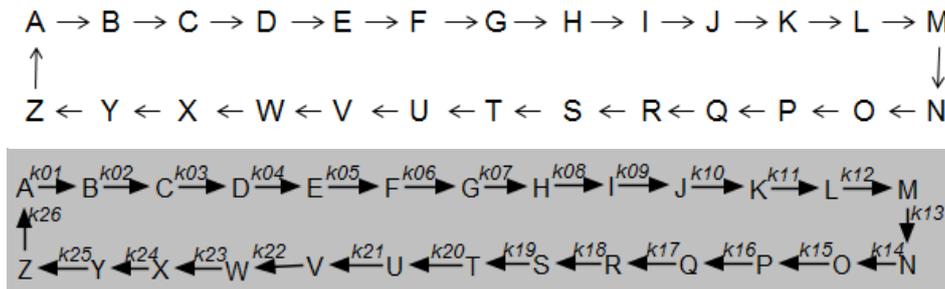


図 1 閉ループ反応モデル

A – Z まで 26 種類の物質はそれぞれ反応速度定数  $k_{01-26}$  にしたがって一次反応で次々に変換される。A-Cell モデルは [こちら](#)。ここでは、初期値として A が  $1\mu\text{M}$ 、他は  $0\mu\text{M}$  で速度定数をすべて同一の  $0.1/\text{sec}$  とする。計算条件は、計算時間:  $0\sim 1000\text{ sec}$ 、計算間隔:  $10\text{ msec}$ 、出力間隔:  $1\text{ sec}$  とする。

結果は図 2 の通りである。ループの順番どおりにピークを迎えていることがわかる。この「時間遅れ」が振動のメカニズムになっている。

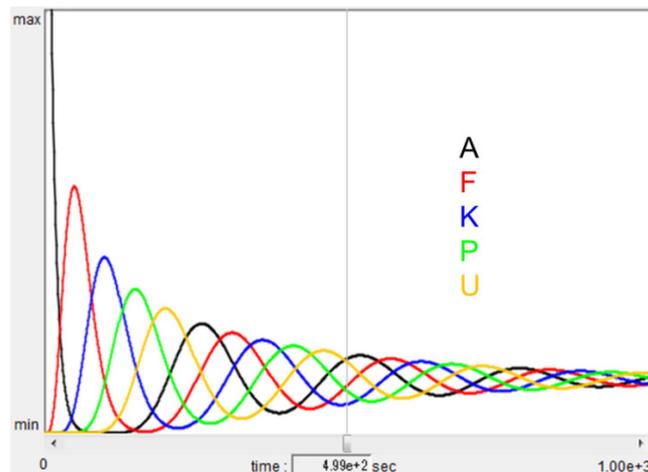


図 2 閉ループ反応計算結果

## 【基礎】単純拡散

**概要：** 拡散とは、 $t=0$  に空間の 1 点に集中していた物質が時間経過とともに広がり、非常に長い時間の後には物質は空間全体に一樣に分布する現象である (図 1 上)。たとえば細胞内の一か所で合成された水溶性タンパク質が広がってゆく現象は拡散で表現される。図 1 下のグラフは 1 次元の拡散において時間とともに物質の分布がどのように変化するかを示している。横軸は距離、縦軸は濃度である。 $t=\tau$  では中心付近の狭い領域に局在しているが、時間の経過とともに領域全体に広がるのがわかる。総物質量は保存するので、ピーク濃度 (中心の濃度) は低下する。

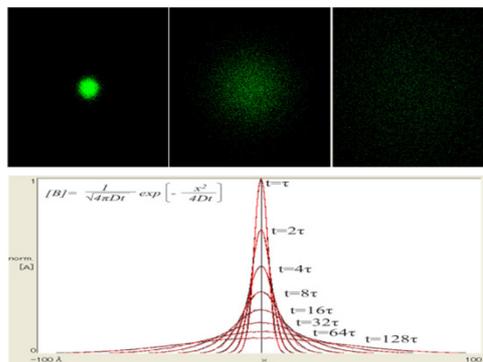
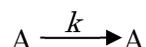


図 1 拡散の現象

**ポンチ絵と A-Cell モデル：** 拡散を A-Cell でモデル化するのは非常に簡単である。A-Cell の 3D モデル構築ウィンドウで、形態作成→反応式割付→初期濃度・拡散係数設定、の手順を踏めばよい。拡散シミュレーションでは物質が割り付けられればよいのだが、A-Cell では物質のみを割り付けることを許していないので、次のダミーの反応式を作成し、



拡散させたい領域全体に割り付ける。ポンチ絵を描くことができないうらい単純である (A-Cell モデルは [こちら](#))。  $k$  の値は何でも良いが、一応  $k=0$  を設定する。拡散定数の設定 (ここでは一般的なタンパク質の拡散定数  $10^{-11} \text{m}^2/\text{s}$  を設定) と  $t=0$  における濃度の設定を行う (ここでは図 2 左の赤いコンパートメントの濃度を  $1 \mu\text{M}$  に、それ以外を 0 とした)。円盤の直径は  $1 \mu\text{m}$  である。この後は A-Cell からシミュレーションプログラムと初期設定ファイルを生成すればシミュレーションができる。結果を図 2 右に示す。

シミュレーション結果の見た目は面白くないが、 $t=0$  で中心のコンパートメントに局在していた物質が、時間の経過とともに急激に拡散して一樣になっていく様子がわかる。

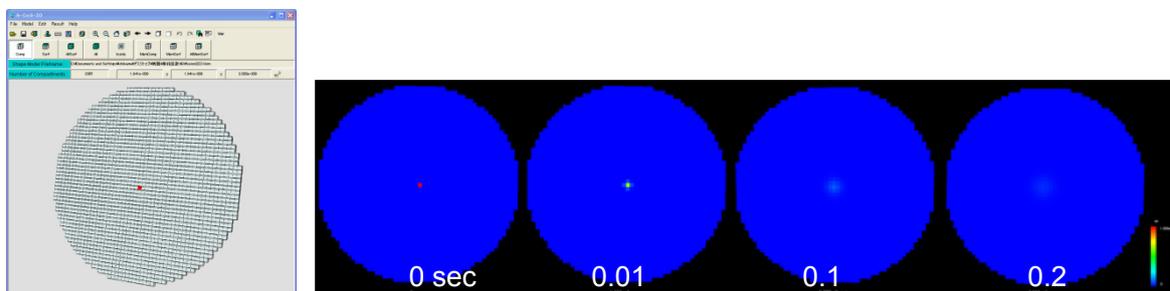


図 2 単純拡散の A-Cell モデル(左)とシミュレーション結果(右)

**文献：** 米沢富美子、「ブラウン運動」、共立出版、1986、ISBN-10: 4320032365。

Koch, C., “Biophysics of Computation”, Oxford Univ.Press, New York, 2004, ISBN-10: 0195181999.

### 【基礎】湧き出しがある拡散

**概要：** 湧き出しがある拡散とは、ある場所から物質が供給され続けてそれが拡散する場合である。たとえば分子量が比較的小さいインポーチンが関与しないタンパク質の核移行や、細胞膜にあるチャンネル型受容体が開き、細胞外に高濃度で存在するカルシウムイオンが細胞内へ流入する場合などがこれに相当する（図1）。

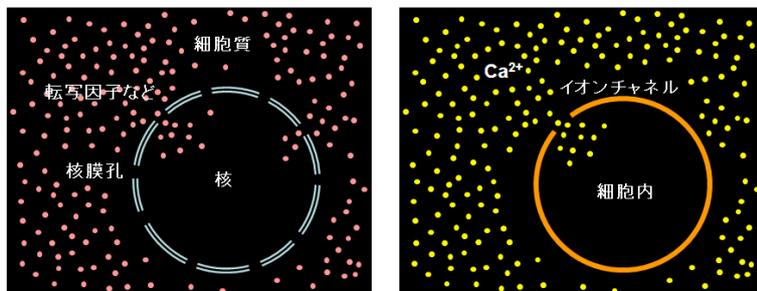
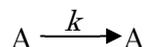


図1 湧き出しのある拡散の現象

**ポンチ絵と A-Cell モデル：**

単純拡散の場合と同じようにダミーの反応式を作成して、拡散領域全体に割り付ける。



やはりポンチ絵を描くことができないくらい単純である。 $k$ の値は何でも良い（単純拡散と同じ）。湧き出しをどのように A-Cell でモデル化するかであるが、Stimulation 機能を使う。A-Cell モデルの概要を図2に示す（A-Cell モデルは[こちら](#)）。このモデルでは直径  $1\mu\text{m}$  の円形形態

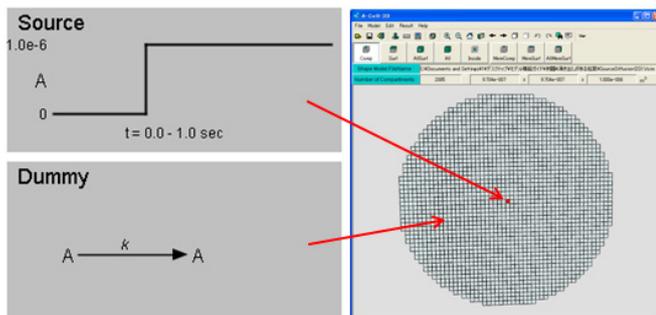


図2 湧き出しのある拡散の A-Cell モデル

の中心の1つのコンパートメントが湧き出しになっており、 $t=0$  から1秒間ここから物質Aが湧き出し続けるという設定になっている。シミュレーション結果を図3に示す。拡散定数は  $10^{-11}\text{m}^2/\text{s}$  である。 $t=0$  で中心コンパートメントにおけるAの濃度が  $1\mu\text{M}$  に固定され

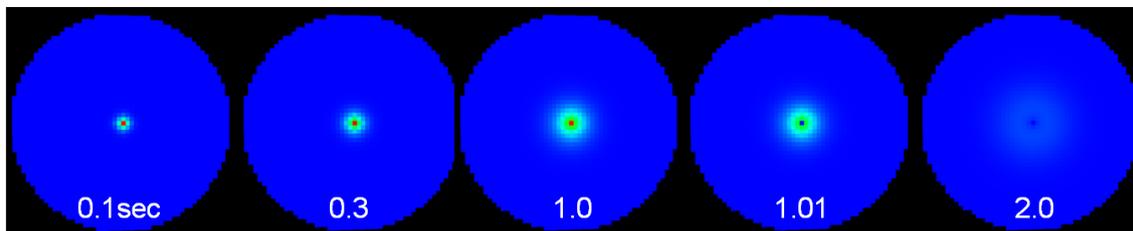


図3 湧き出しのある拡散の A-Cell モデル

るので、Aが湧き出し続けることになる。その結果単純拡散のときのようにピーク濃度が低下することなく、Aは全体に広がってゆく。しかしAの湧き出しが  $t=1$  秒で終了して以降は  $0\mu\text{M}$  に固定されるので今度は中心コンパートメントが吸い込みとなり、濃度が徐々に低下する（ $t=2$  秒）。結果を単純の場合と比較してほしい。また湧き出しが複数ある場合や、湧き出しと吸い込みが別の場所に同時に存在する場合なども試してみたい。

## 【初級】EGFRにおけるリガンドとレセプターの反応

**概要：**EGF レセプター (EGFR/ErbB1R) は上皮系や神経系など多くの細胞膜表面に存在し、増殖や成長の制御に関わる上皮成長因子 (EGF) が EGFR に結合することで MAPK 経路などの活性化を行う受容体型チロシンキナーゼである。EGF の結合によって EGFR 二量体が安定化し、これによって細胞質側の C 末領域にあるリン酸化サイトが相互にリン酸化されて下流へとシグナルが伝達される (図 1)。

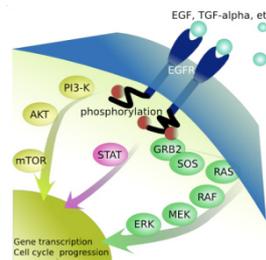
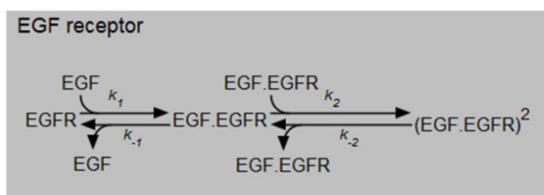


図 1 EGFR シグナル伝達

**ポンチ絵と A-Cell モデル：**EGFR に関する数理モデル研究は多く行われており、論文の数も多い。Schoeberl らは EGFR の活性化から始まる MAPK 経路のかなり詳細な数理モデルシミュレーションを行っており、ここではこの論文の中から EGFR の部分だけを抜き出して初級モデルとして数理モデルを紹介する。図 2 上はポンチ絵である。



ここでは EGF と EGFR が結合して複合体 EGF・EGFR ができ、それが二量体を形成することが示されている、両方向矢印で結合解離反応であることが表わされている。これを A-Cell でモデル化したものが図 2 中である。ほとんどポンチ絵と同じであるが、モデルの構造がよりはっきり示されている (A-Cell モデルは [こちら](#))。シミュレーション結果を図 2 下に示す。このシミュレーションでは t=0 から一定量の EGF が与えられ続け、それが EGFR と結合した場合の時間変化を示した。常に一定量の EGF が存在することを

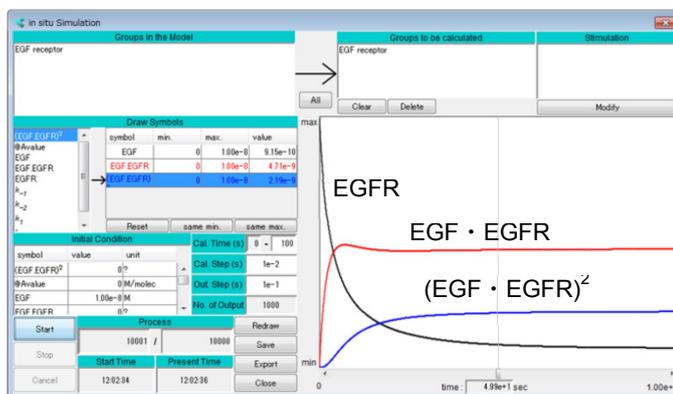


図 2 EGFR 活性化のポンチ絵(上)、A-Cell モデル(中)とシミュレーション結果 (下)。

A-Cell で実現するためには、EGF のプロパティ画面の Symbol name 下の 4 つのラジオボタンから const を選択する。このとき様々な EGF 濃度に対する (EGF・EGFR)<sup>2</sup> の平衡濃度をプロットすれば dose-response カーブを得ることができるので試してはいかがでしょうか。

**文献：**Schoeberl, B., et al., Nat.Biotech., 2002, 370.

Hornberg, J.J., et al., Oncogene, 2005, 5533.

Klein, P., et al., PNAS, 2004, 929.

【初級】視細胞桿体におけるシグナル伝達

概要：網膜は外界からの光を受けて電気信号に変換して脳へ送るが、視細胞はその最初に位置する光信号→電気信号変換器である(図1)。光によって光受容体タンパク質ロドプシンが光異性化され、最終的には細胞膜にあるカチオンチャンネルを閉じて、図2に示すような膜電流の変化( $I_m$ )が観測される。

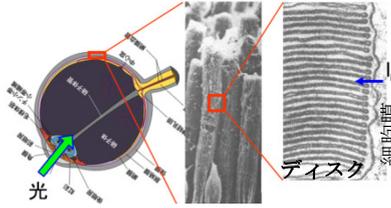


図1 視細胞桿体の構造

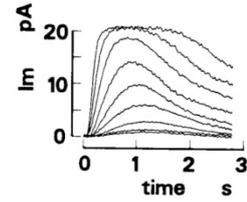


図2 桿体の電流応答

ロドプシンの光異性化から膜電流応答に至るシグナル伝達の概略は以下の通りである。

ロドプシン(Rh)→トランスデュシン(Gタンパク質)→PDE(cGMP分解酵素)→カチオンチャンネル

ポンチ絵と A-Cell モデル：このシグナル伝達をもう少し詳しく描いたのが図3 真ん中の楕円形(ディスク)とその周辺のポンチ絵である(上記青字で示した直線的シグナル伝達を

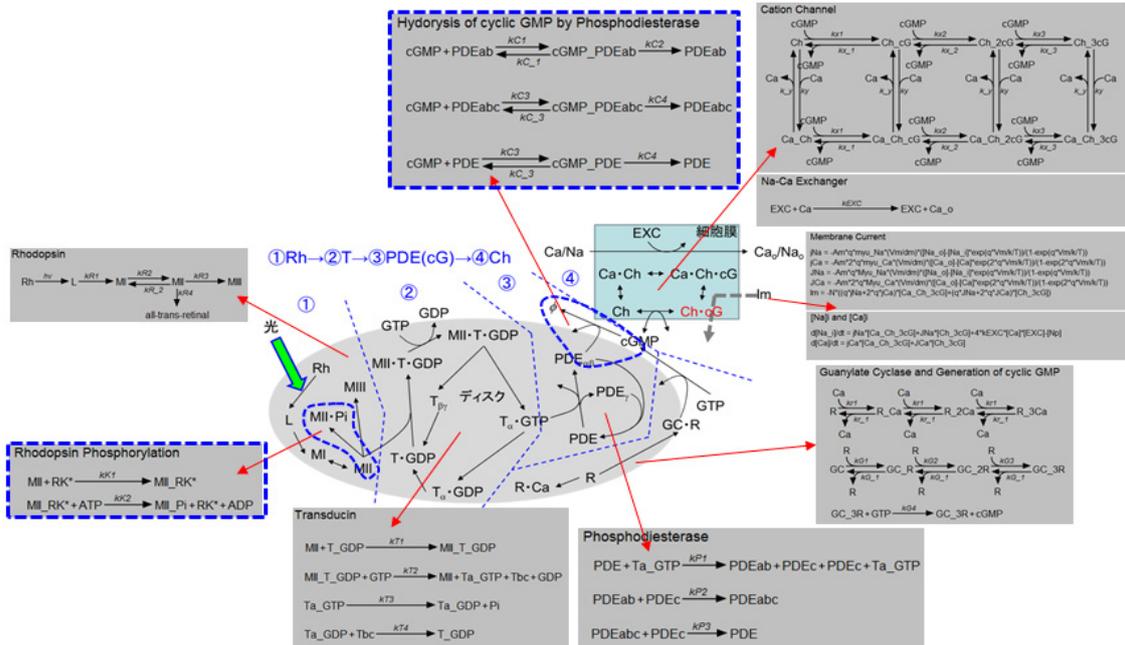


図3 視細胞桿体におけるシグナル伝達のポンチ絵(中心付近の楕円形周辺)とそれに対応した A-Cell モデル(灰色の四角)。

①～④の番号で示している)。ポンチ絵では反応の詳細までは詳しく記述していないが、A-Cell モデル(周辺の灰色四角枠)では詳しく表現してある。すなわち、まずタンパク質の反応の相互関係をポンチ絵で記述する。次に各反応が結合反応なのか、平衡反応なのか、酵素反応なのかなどによって、A-Cell が用意している7種類の反応アイコンの中から適切なものを選んでA-Cell モデルを作るわけである。なお図3のA-Cell モデルにはチャンネルを流れる電流の式など、ポンチ絵には現れない部分も記述してある(A-Cell モデルは[こちら](#))。

文献：Ichikawa, K., Neurosci.Res., Vol.19(1994), pp.201-212.

Ichikawa, K., Neurosci.Res., Vol.20(1994), pp.337-343.

Imai, H., et al., J.Biol.Chem., Vol.282(2007), pp.6677-6684.

【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る。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た。Fig.1 に簡略化した MT1-MMP の動きを示した。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する。形成された複合体は細胞外マトリクス(ECM : extracellular matrix)の分解を行う。その後、MT1-MMP 複合体は細胞内へ移行する。

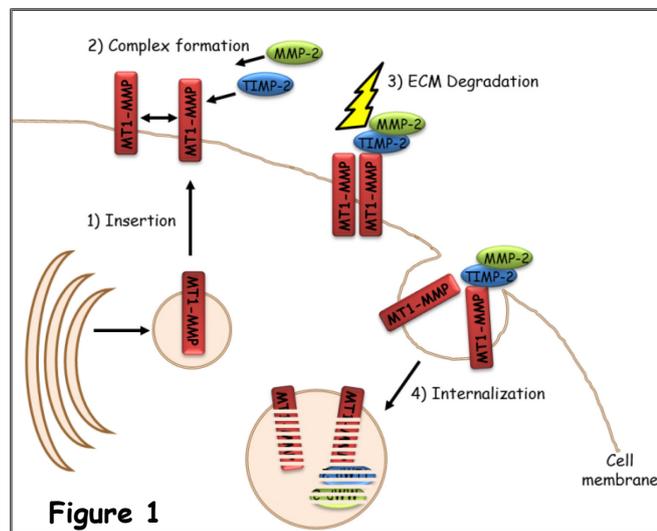


Figure 1

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つに分けられる。それぞれに対応する A-Cell モデル ([こちら](#)) とモデル作成時のポイントを以下にまとめた。

1) Insertion

MT1-MMP(Mid)は Vesicle を介して細胞膜へと挿入される。

Vesicle が細胞膜へ挿入される際の膜融合にかかる時間が vesicle 輸送の時間間隔に比べて無視できる程度であると考え、A-Cell の stimulation の中からデルタ関数を選択して MT1-MMP の挿入を構成する(Fig.2)。

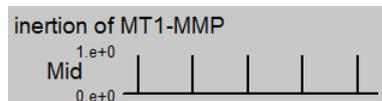


Figure 2

2) Complex formation

膜に挿入されるタンパク質→MT1-MMP(MMP14)  
複合体形成に使用される他のタンパク質→TIMP2, MMP2

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 に示した。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

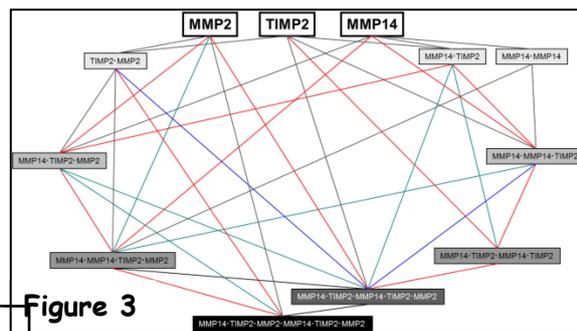


Figure 3

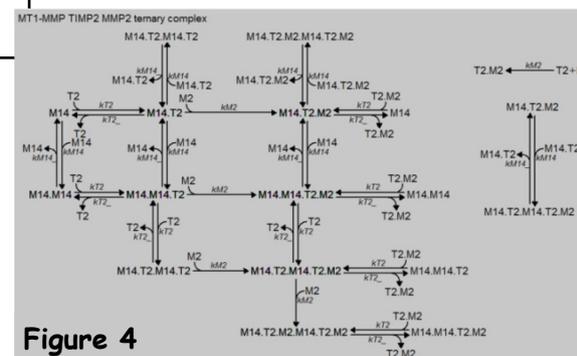


Figure 4



Figure 5

ることが可能になる。

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る。そこで Fig.5 の反応を加える(上段は activation、下段は deactivation)。

なお Fig.3 と 4 で ECM 分解を行う MT1-MMP 複合体は 4 種類あり、M14、M14.M14、M14.M14.T2、M14.M14.T2.M2 である。

### 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 種と複合体形成に伴って活性化された MMP2(M2act)が行う ECM 分解を A-Cell モデルで表すと Fig.6 になる (ミハエリス・メンテン型反応式による)。Fig.6(a)は ECM 分解が可能な複合体 4 種類による ECM の分解を、(b)は M2act による ECM 分解を示している。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を作成した。M14.M14 は ECM との結合サイトが 2 ヶ所あることから赤い破線で囲った反応を加えた。

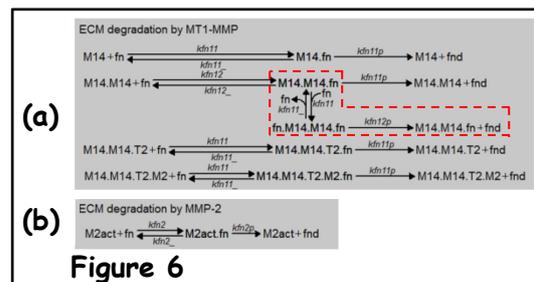


Figure 6

### 4) Internalization

MT1-MMP の挿入(Fig.2)による膜上の MT1-MMP は、細胞内移行とバランスすることで膜上濃度を一定に保たなければならない(Fig.7)。ここではモデルの単純化のため、MT1-MMP と複合体として細胞内移行した TIMP2 と MMP2 は Internalize された後も名称を変えていない。こうすることで、TIMP2 や MMP2 の分泌という新たなプロセスを導入することなくそれらの総濃度を一定に保つことができる。

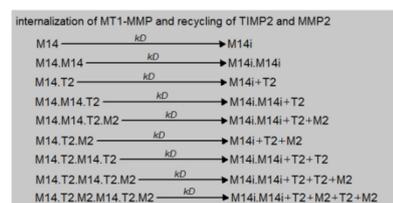


Figure 7

文献 : Hoshino D., et al., PLoS Comput Biol., Vol.8(2012), e1002479

【初級】簡単な反応拡散：細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入とそのバッファリング

**概要:** カルシウムイオン  $\text{Ca}^{2+}$  は細胞のシグナル伝達や機能維持に重要であり、その濃度は厳密に制御されていて細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は細胞外に比べて4桁以上低い。細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の制御には細胞膜の  $\text{Ca}^{2+}$  透過性チャネルの開閉、細胞内での ER からの放出、 $\text{Ca}^{2+}$  バッファによる制御などいくつかの要因があるが、ここでは細胞膜の  $\text{Ca}^{2+}$  透過性チャネルが開いたことによる  $\text{Ca}^{2+}$  流入とそのバッファリングについて例を示す (図 1)。

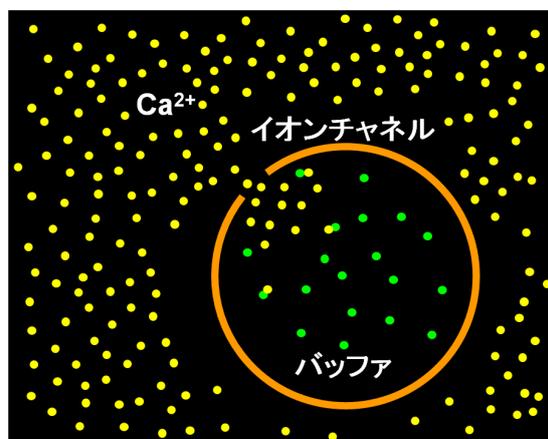


図 1  $\text{Ca}^{2+}$  流入とバッファリングの模式図

**ポンチ絵と A-Cell モデル:**  $\text{Ca}^{2+}$  とバッファとの結合解離反応についてポンチ絵を図 2 左に、その A-Cell モデルを中に、円形形態モデルを右に示す。  $\text{Ca}^{2+}$  流入は形態モデルの一番上の赤く示した 5 コンパートメントから生ずるとした。従って Source 刺激はこれらのコンパートメントにのみ、一方バッファリング反応は全体に割り付けた (A-Cell モデルは [こちら](#))。

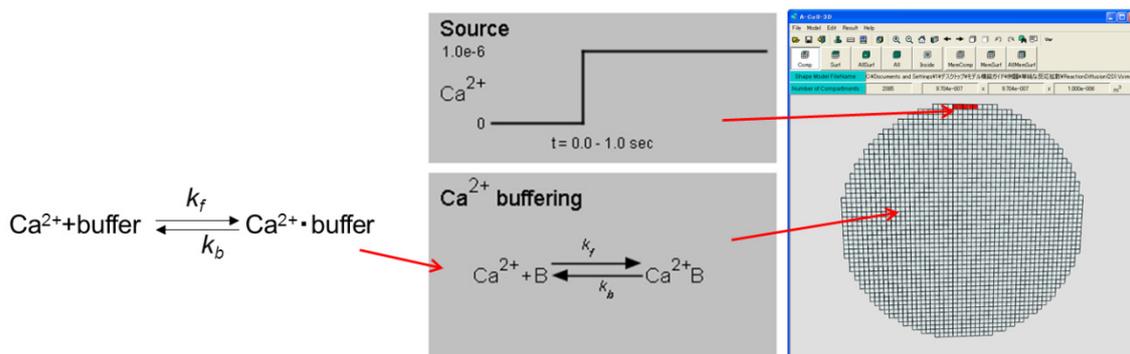


図 2 ポンチ絵と A-Cell モデル

シミュレーション結果を図 3 に示す。このシミュレーションでは  $t=0$  から  $\text{Ca}^{2+}$  が流入し、バッファ分子 B と反応しながら細胞内を拡散する。  $\text{Ca}^{2+}$  拡散定数は  $10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  である。

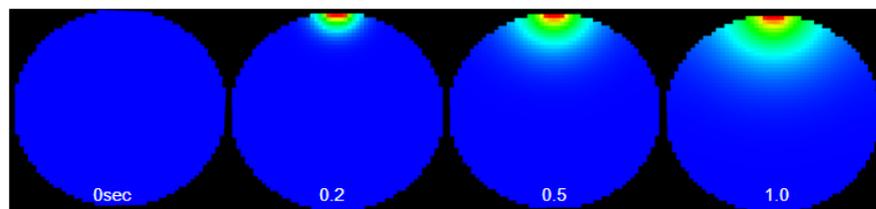


図 3 シミュレーション結果

B は拡散させていない。バッファ分子 B がいない場合 (湧き出しのある拡散) と比較してみてはいかがだろうか。

【中級】シナプス可塑性のモデル

概要: 神経細胞間はシナプスを介して信号のやり取りが行われる。シナプス可塑性は、一過性の刺激によりシナプスでの信号伝達効率が変化し、刺激がなくなった後も変化が持続する現象で、特に長時間伝達効率が変化する現象を長期増強(LTP)や長期抑制(LTD)と呼び、記憶の素過程であると考えられている (図 1)。

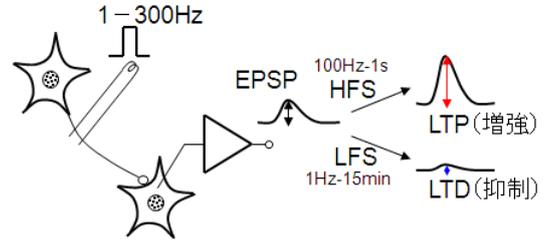


図 1 シナプス可塑性の現象

シナプス可塑性の重要な因子は AMPA 型受容体

(AMPA)、NMDA 型受容体 (NMDAR)、Ca<sup>2+</sup>、リン酸化酵素 CaMKII、脱リン酸化酵素カルシニューリン (CaN) であり、以下のメカニズムがシナプス可塑性の背後にあると考えられている。

伝達物質の放出 → AMPAR 活性化によるシナプス後細胞の脱分極 → NMDAR 活性化 → Ca<sup>2+</sup> 流入

→ CaMKII/CaN 活性化 → AMPAR/NMDAR 修飾

(最後は AMPAR/NMDAR の修飾であり、Ca<sup>2+</sup>流入の原因タンパクに戻り、ループを形成。)

ポンチ絵と A-Cell モデル: ポンチ絵及び対応する A-Cell モデルを図 2 に示す。ポンチ絵は

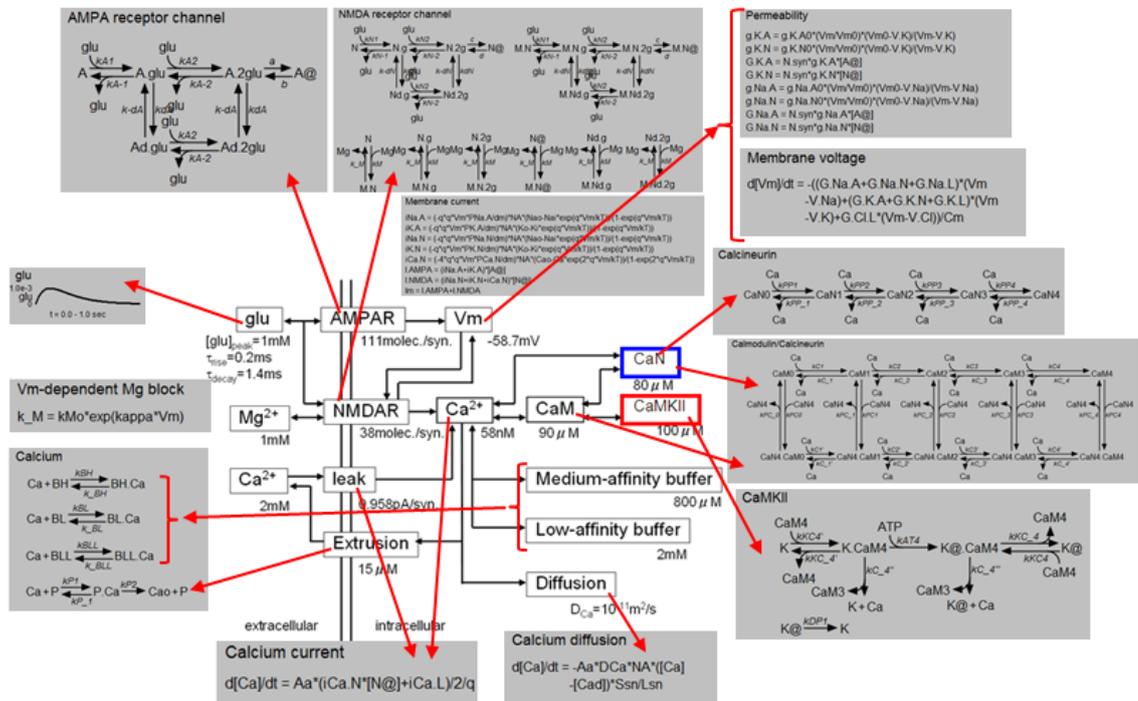


図 2 シナプス可塑性メカニズムのブロック図と対応する A-Cell モデル

ブロック図で、各ブロック内反応はかなり複雑である (A-Cell モデルは [こちら](#))。モデルの詳しい解説は本文書の目的ではないので避ける。ここでは全体を把握できるポンチ絵をまず描き、各部に対応した A-Cell モデルをつくることで全体が完成できることを理解していただきたい。各部にはいくつかのタンパク質の反応が記載されているが、基礎で述べた反

応の組み合わせである。各タンパク質がどのような状態をとるかは、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」の Fig.3 に示すような状態遷移図を作ることが大きな助けとなる。

文献 : Ichikawa, K., et al., Neurocomputing, 2007, 2055.

Ichikawa, K., Neuroinformatics, 2005, 49.

Ichikawa, K., Neurocomputing, 2004, 709.



Comput Biol., Vol.8(2012), e1002479

【上級】転写因子 NF-κB の振動のモデル

**概要：** NF-κB は IκB と結合して抑制状態にあるが、刺激依存的に IKK が IκB をリン酸化して分解を誘導する。そして、NF-κB は核内へと移行し転写する。NF-κB は IκB の転写も誘導するため、合成された IκB が NF-κB と結合して核外へ追い出し、抑制状態を作る。この時、再度 IKK の刺激が加わることで、NF-κB の核内外への移行が持続的に繰り返されて振動現象が見られることになる。

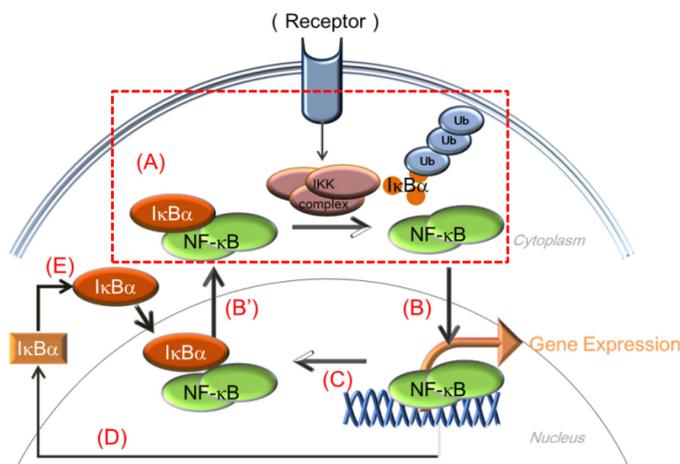
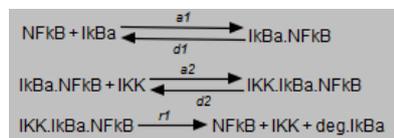


図1 NF-κB シグナル伝達

**ポンチ絵と A-Cell モデル：** NF-κB に関する数理モデル研究は多くあり、論文の数も多い。ここでは、簡略化したポンチ絵を図1に示す。NF-κB の振動全体を示した A-Cell モデルは [こちら](#)。図1にて、(A) - (E)で示した各部分について以下で解説する。

**(A) 細胞質における各タンパク質の結合と解離**

このモデルでは最上流（刺激）を IKK とし、IκBα-NFκB 複合体とのみ結合する。IKK-IκBα-NFκB 複合体は速度定数 r1 にしたがって IκBα の分解とフリーの NF-κB が生じる。速度定数 d1 と d2 はそれぞれ複合体が自然に分解する速度定数である。



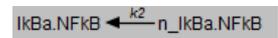
**(B) タンパク質の核内移行**

細胞質の「NFκB」が核内の「n\_NFκB」に速度定数 k1 にしたがって転換する。また核内移行するのは、単体の NFκB と IκBαのみである。



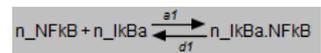
**(B') タンパク質の核外移行**

核外移行するのは IκBα-NFκB 複合体のみで速度定数 k2 に依存する。



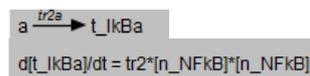
**(C) 核内におけるタンパク質の結合と解離**

細胞質と同じ速度定数を用いて結合(a1)と解離(d1)を表す。



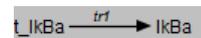
**(D) IκBα の転写**

IκBα の mRNA 「t\_IκBα」は恒常的な生成（上）と NF-κB 依存的で濃度の 2 乗に比例する生成（下）の 2 通りがある。



**(E) IκBα のタンパク質合成**

速度定数 tr1 にしたがって 「t\_IκBα」が「IκBα」に転換する。



文献：Hoffmann, A., et al., Science, 2002, 298, 1241.

Ohshima, D., et al., PLoS ONE., 7(10): e46911.

## 【上級】NF-κB の振動の時空間モデル

**概要：** NF-κB は IκB と結合して抑制状態にあるが、刺激依存的に IKK が IκB をリン酸化して分解を誘導する。そして、NF-κB は核内へと移行し転写する。NF-κB は IκB の転写も誘導するため、合成された IκB が NF-κB と結合して核外へ追い出し、抑制状態を作る。この時、再度 IKK の刺激が加わることで、NF-κB の核内外への移行が持続的に繰り返されて振動現象が見られることになる。

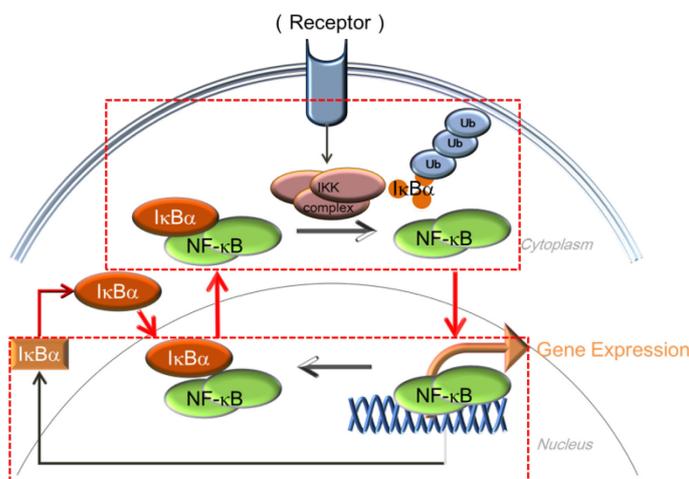


図 1 NF-κB シグナル伝達

**ポンチ絵と A-Cell モデル：** NF-κB に関する数理モデル研究は多くある。簡略化したポンチ絵を図 1 に示す。点モデルを扱った「【上級】転写因子 NF-κB の振動のモデル」を基に、ここでは 3 次元球形モデルへ拡張する方法を紹介する。A-Cell モデルは [こちら](#)。

球形細胞モデルは図 2 に示すように、直径 50μm (31 コンパートメント) とする。また核は細胞の中央に直径 13 コンパートメントの球形とし、その表面を核膜とした。そして細胞質、核、核膜の各領域に対して「【上級】転写因子 NF-κB の振動のモデル」の反応式を割り付ける。

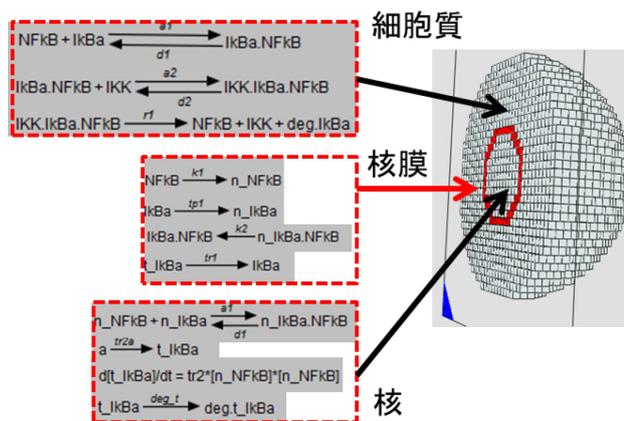


図 2 NF-κB 振動の時空間モデル

### 1) 細胞質領域

「細胞質における各タンパク質の結合と解離」の反応式

### 2) 核領域

「核内におけるタンパク質の結合と解離」と「IκBαの転写」、「mRNA 分解」の反応式

### 3) 核膜領域

「タンパク質の核内移行と核外移行」、「IκBαのタンパク質合成」の反応式と 1), 2) で割り付けた反応式すべて。

最後に、タンパク質の拡散速度を  $1 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{sec}$ , また mRNA を表す「t\_IκBα」の拡散速度を  $1 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{sec}$  に設定する。

**文献：** Ohshima, D., et al., PLoS ONE., 7(10): e46911.