

【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)。

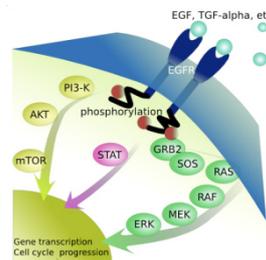


図 1 EGFR シグナル伝達

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

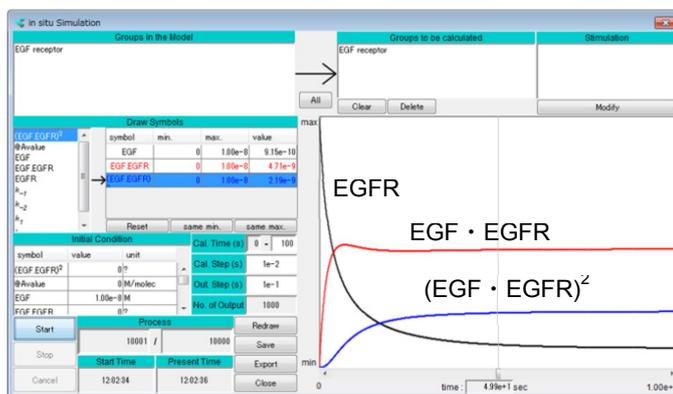


図 2 EGFR 活性化のポンチ絵(上)、A-Cell モデル(中)とシミュレーション結果 (下)。

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)² 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

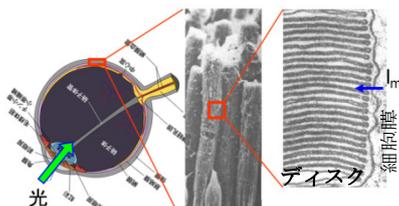


図1 視細胞桿体の構造

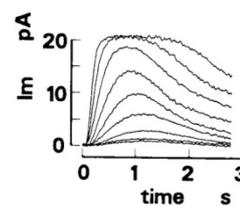


図2 桿体の電流応答

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。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

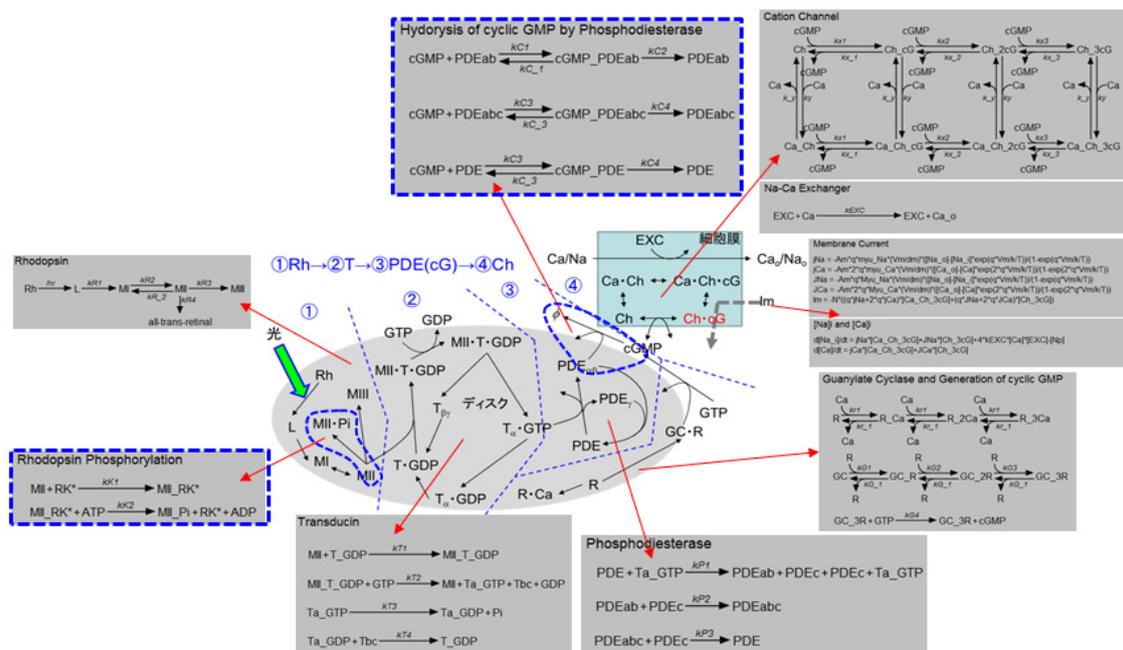


図3 視細胞桿体におけるシグナル伝達のポンチ絵(中心付近の楕円形周辺)とそれに対応した A-Cell モデル(灰色の四角)。

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。

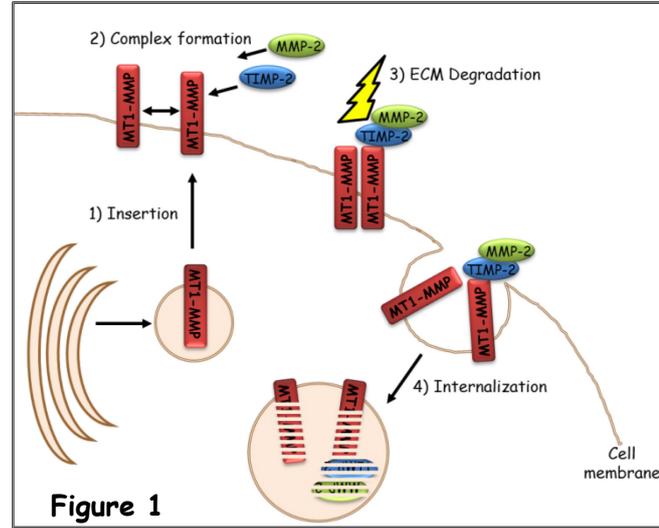


Figure 1

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)。

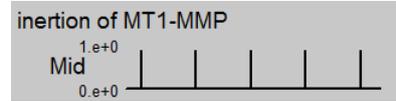


Figure 2

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

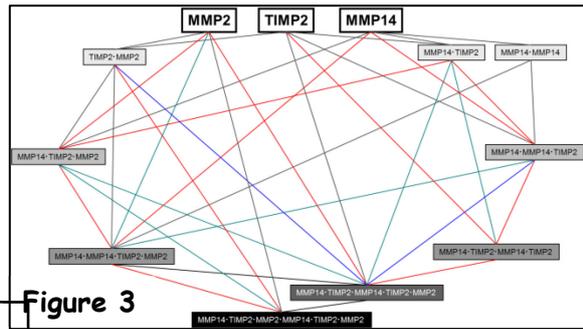


Figure 3

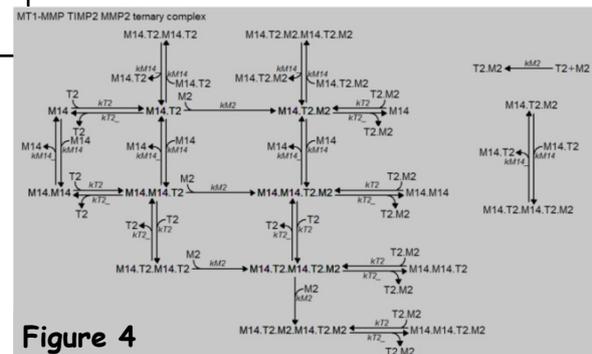


Figure 4

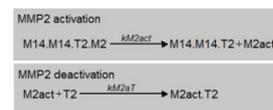


Figure 5

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。

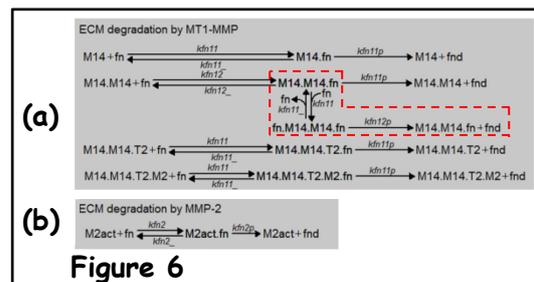


Figure 6

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)。ここではモデルの簡単化のため、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。

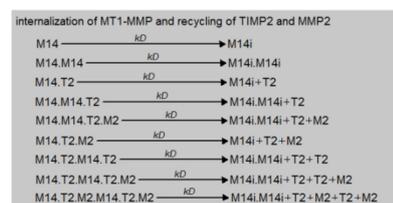


Figure 7

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 Ca^{2+} 流入とそのバッファリング

概要: カルシウムイオン 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 Ca^{2+} 濃度は細胞外に比べて4桁以上低い。細胞内の Ca^{2+} 濃度の制御には細胞膜の Ca^{2+} 透過性チャネルの開閉、細胞内での ER からの放出、 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 Ca^{2+} 透過性チャネルが開いたことによる Ca^{2+} 流入とそのバッファリングについて例を示す (図 1)。

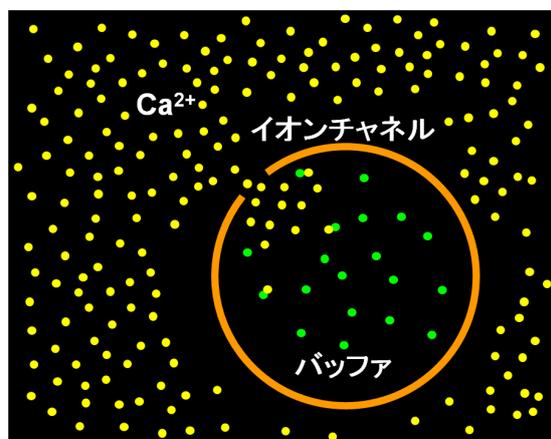


図 1 Ca^{2+} 流入とバッファリングの模式図

ポンチ絵と A-Cell モデル: 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。 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](#))。

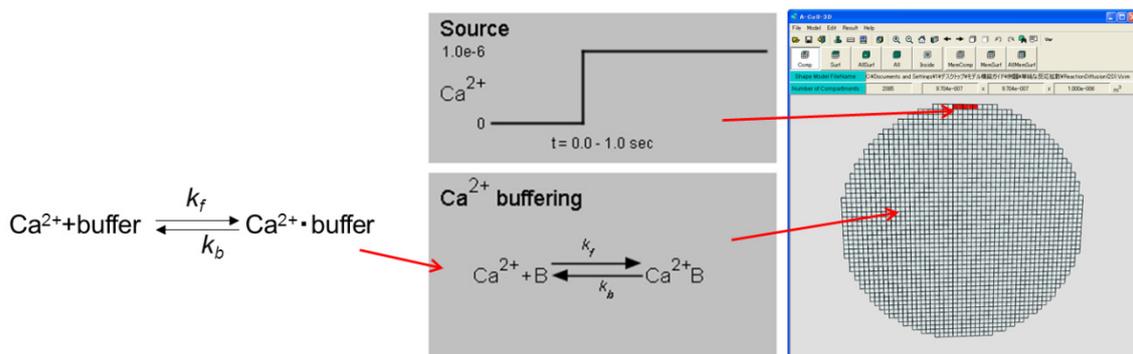


図 2 ポンチ絵と A-Cell モデル

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 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。 Ca^{2+} 拡散定数は $10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ である。

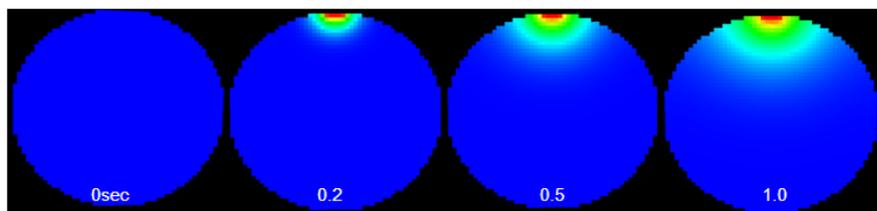


図 3 シミュレーション結果

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) と比較してみてもはいかがだろうか。