

【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。

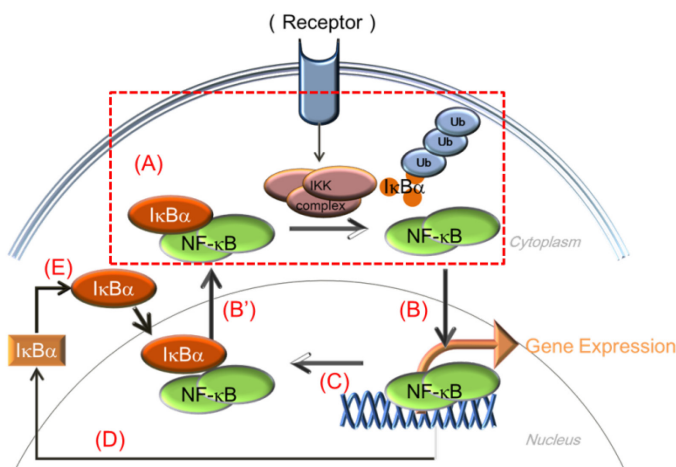
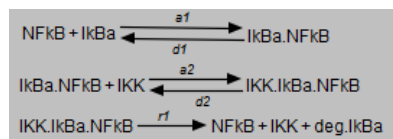


図1 NF-κB シグナル伝達

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。

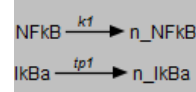
(A) 細胞質における各タンパク質の結合と解離

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。



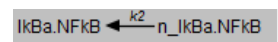
(B) タンパク質の核内移行

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。



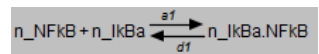
(B') タンパク質の核外移行

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。



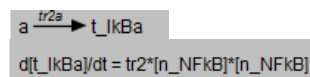
(C) 核内におけるタンパク質の結合と解離

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。

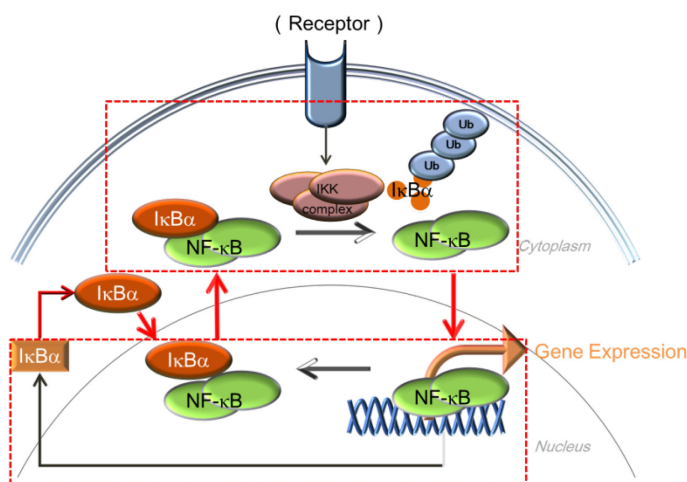


図 1 NF-κB シグナル伝達

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。

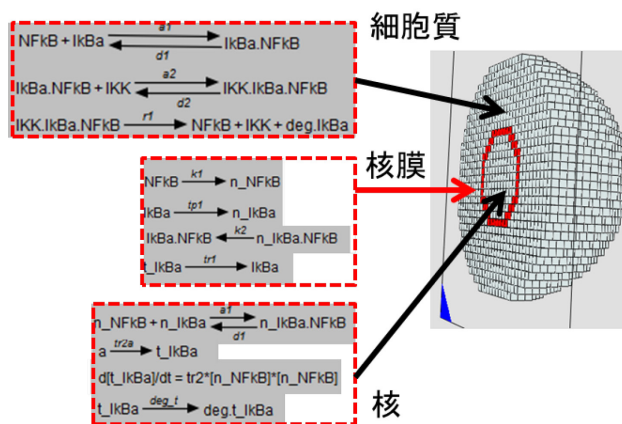


図 2 NF-κB 振動の時空間モデル

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.