

【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ります。刺激依存的に IKK が IκB をリン酸化して分解を誘導します。これによって NF-κB は核内へと移行し、転写を誘導します。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、再び転写がストップします。この時、再度 IKK の刺激が加わることで、再び NF-κB の核内への移行が繰り返され、振動現象が見られることとなります。

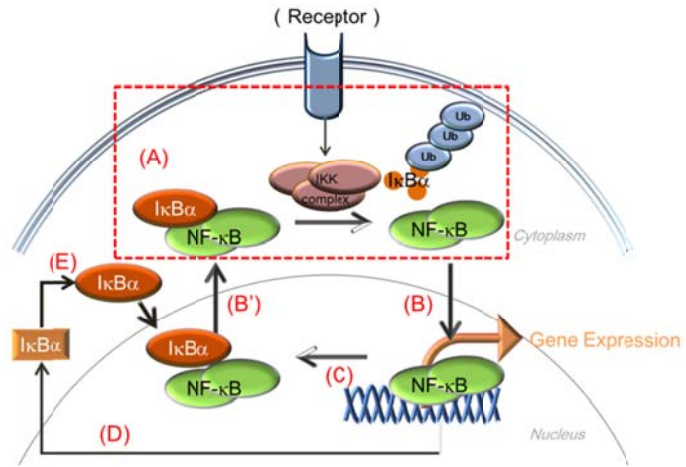
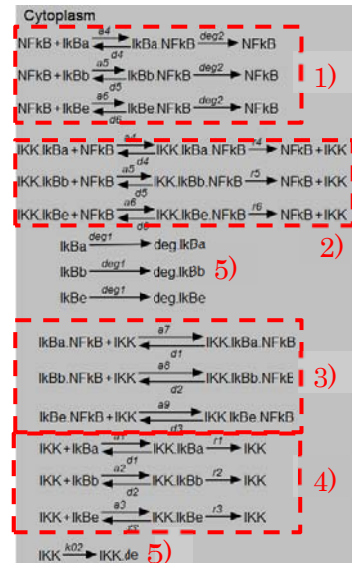


図1 NF-κB シグナル伝達

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、論文の数も多くあります。ここでは、簡略化したポンチ絵を図1に示します。図1で、(A) - (E)で示した各部分について以下で解説します。

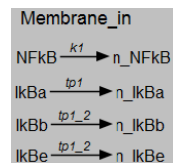
(A) 細胞質における各タンパク質の結合と解離

モデルでは IκB として IκBα、IκBβ、IκBεを考慮しており、それぞれ NFκB と結合して IκBx-NFκB 複合体を作り、NFκB を不活化してその核内移行をブロックします。しかし一部は IκB が分解されてフリーの NFκB が生じます (1)。図1を詳細に考えると IKK-IκBx-NFκB 複合体形成経路は IKK-IκBx 複合体に NFκB が結合する経路(2))、IκBx-NFκB 複合体に IKK が結合する経路があります (3))。4) は IKK-IκBx 複合体が形成されて IκBx が分解される反応で、5) は IκBx と IKK の自然分解です。分解した IκBx は他の反応には使われないので、1)、3)、4) では表現されていません。



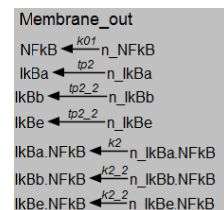
(B) タンパク質の核内移行

細胞質の NFκB は核内移行し (n_NFκB)、IκBx も核内移行します (n_IκBx)。



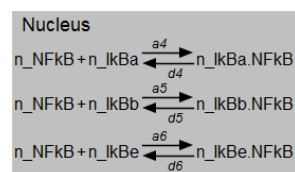
(B') タンパク質の核外移行

核外移行するのは IκBx-NFκB 複合体、およびフリーの NFκB と IκBx です。



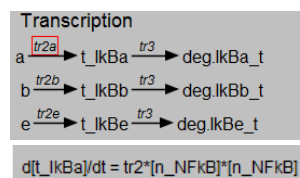
(C) 核内におけるタンパク質の結合と解離

細胞質と同じように核内でも $n_IkB\alpha$ - $n_NF\kappa B$ 複合体が形成されます。これによって $n_NF\kappa B$ が核外に排出されます(B')。



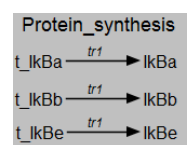
(D) IkBx の転写

$IkB\alpha$ の mRNA ($t_IkB\alpha$) は恒常的な生成 (上) と $NF\kappa B$ 依存的に濃度の 2 乗に比例する生成 (下) の 2 通りを考えています。a、b、c は定数です。 $IkB\beta$ と $IkB\epsilon$ の mRNA の転写は恒常的な転写だけを考えます。これらのモデルは実験報告を踏まえて作っています。



(E) IkBx のタンパク質合成

タンパク質の翻訳は非常に複雑な過程ですが、ここでは一次反応として単純化しました。翻訳を詳細に研究する場合には、もちろんこの過程を詳細に記述しなければなりません。本モデルは $NF\kappa B$ の時空間ダイナミクスに焦点を当てているので、翻訳過程を単純化しています。



これはモデルの作り方のコツでもあり、限界でもあります。自分の作ったモデルの限界を良く認識しておくことが、その後の解析においては重要です。

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

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