

【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す。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ます (図 1)。

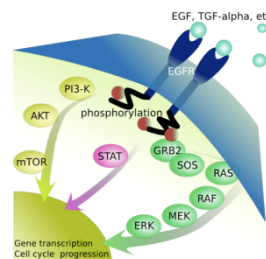


図 1 EGFR シグナル伝達

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、論文の数も多くあります。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します。図 2 上はポンチ絵です。ここでは EGF と EGFR が結合して複合体 EGF・EGFR

ができること、それが二量体を形成することが示されており、両方向矢印で結合解離反応であることが表わされています。これを A-Cell でモデル化したものが図 2 中です。ほとんどポンチ絵と同じですが、モデルの構造がよりはっきり示されています。

シミュレーション結果を図 2 下に示します。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ています。常に一定量の EGF が存在する

ことを 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 を選択します。このとき様々な EGF 濃度に対する $(EGF \cdot EGFR)^2$ 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下さい。

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.

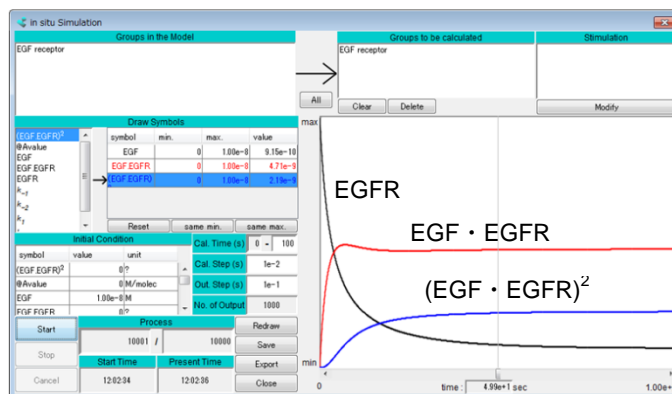
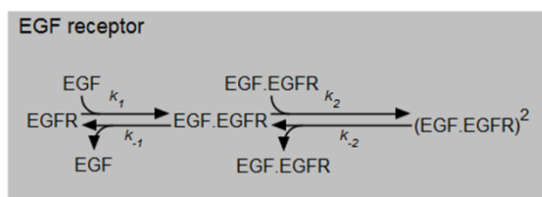
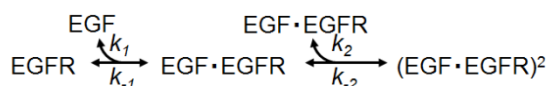


図 2 EGFR 活性化のポンチ絵(上)、A-Cell モデル(中)とシミュレーション結果 (下)。