

## A diffusion equation about the signal transmission in the cell

The stimulation from the cell outside for the cell phosphorylates protein in the cell through a receptor on the cell membrane like a chain reaction or dephosphorylate it, and it is transmitted to a nucleus, and cause gene expression by activating a genetic transcriptional regulator. In this way, the phosphorylation of the protein in the cell and nucleus from the cell membrane top is one of the important mechanism of the signal transmission to participate in the adjustment of various kinds of cell functions. Here, the simplified model about the distribution of the space in the cell of phosphorylated protein in the cell which Kholodenko took away will be introduced. There is the kinase which is phosphoenzyme of the protein in a cell membrane and thinks about the case that phosphatase performing de-phosphoric acid (phosphoric acid removal reaction) is distributed over in cytoplasm uniformly.

Kinase and the protein do an enzyme ground substance the Michaels-Menten type reaction with targeted protain phosphorylated or not phosphorylated.

Sphere cell form is assumed and think about (when density of material distribution is ball symmetry) when a mass transportation (phosphoprotein) in the cell occurs only in the radial direction ( $r$  direction) of the ball. A change of  $p(r,t)$ , the density of phosphoprotein spreading from a cell membrane, in space  $r$  and time  $t$  is modeled by the next reaction diffusion equation, where  $r$  is a position in the cell ( $r$  is normalized by the radius of the cell and  $r=0$  express center point of the sphere cell,  $r=1$  express a cell membrane  $r=0$ ).

$$\frac{\partial p(r,t)}{\partial t} = \left(\frac{D}{L^2}\right) \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial p(r,t)}{\partial r} \right) - \frac{V_{\max} p(r,t)}{K_m + p(r,t)} \quad (1)$$

$$\left. \frac{\partial p(r,t)}{\partial r} \right|_{r=1} = \frac{L^2 V_{\max}^{\text{kin}} [c-p(1,t)]}{3D K_m^{\text{kin}} + [c-p(1,t)]} \quad (2)$$

$$\left. \frac{\partial p(r,t)}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (3)$$

Here,  $L$  is a radius of the sphere cell,  $D$  is a diffusivity of protein in the cell which has the same value for both phosphorylated and not phosphorylated protain. Right side Clause 1 of the expression (1) expresses diffusion of phosphorylated protein. Clause 2 expresses decrease speed of phosphorylated protein by phosphatase in the cell and the dephosphorylation by the reaction of the protein phosphorylated. Boundary condition-type (2) shows cell and protein react and phosphorylated protein is generated

at the speed of

$$\frac{V_{\max}^{\text{kin}}[c-p(1,t)]}{K_m^{\text{kin}}+[c-p(1,t)]}$$

in right under cell membrane ( $r=1$ ). In addition, the boundary condition-type (3) shows the concentration gradient of protein phosphorylated is zero in the center point ( $r=0$ ) by symmetricalness of the shape.

Reference:

Boris N. Kholodenko, "MAP kinase cascade signaling and endocytic trafficking: a marriage of convenience?", [Trends Cell Biol.](#) 2002 Apr;12(4):173-7.

細胞内信号伝達に関する拡散方程式

細胞に対する細胞外からの刺激は、細胞膜上のレセプターを介して、細胞内の蛋白質を連鎖的にリン酸化、あるいは脱リン酸化し、それが細胞核へ伝達され、遺伝子の転写制御因子を活性化することで遺伝子発現を引き起こす。このように、細胞膜上から細胞内、核内におけるタンパク質のリン酸化は、種々の細胞機能の調節に関与するシグナル伝達の重要なメカニズムの1つである。ここでは Kholodenko が取り上げた細胞内のリン酸化されたタンパク質の細胞内空間の分布に関する単純化したモデルを紹介する。タンパク質のリン酸化酵素であるキナーゼが、細胞膜内に存在し、脱リン酸（リン酸除去反応）を行うフォスフォターゼが細胞質内に均一に分布する場合を考える。キナーゼおよびフォスフォターゼは、それぞれ対象とするリン酸化していないタンパク質、およびリン酸化したタンパク質とミカエリス・メンテン型の酵素・基質反応をするものとする。球形の細胞形態を仮定し、細胞内物質移動（リンタンパク質）が、球の半径方向（ $r$  方向）のみに生じる場合（物質の濃度分布が球対称である場合）を考える。細胞内の位置  $r$ （ここで  $r$  は細胞の半径で規格化しており、 $r=0$  が球形細胞の中心点、 $r=1$  が細胞膜を表す）および時刻  $t$  における細胞膜から拡散するリンタンパク質の濃度を  $p(r,t)$  とすると、 $p(r,t)$  の時空間的变化を、次の反応拡散方程式でモデル化する。

$$\frac{\partial p(r,t)}{\partial t} = \left(\frac{D}{L^2}\right) \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial p(r,t)}{\partial r} \right) - \frac{V_{\max} p(r,t)}{K_m + p(r,t)} \quad (1)$$

$$\left. \frac{\partial p(r,t)}{\partial r} \right|_{r=1} = \frac{L^2}{3D} \frac{V_{\max}^{\text{kin}}[c-p(1,t)]}{K_m^{\text{kin}}+[c-p(1,t)]} \quad (2)$$

$$\left. \frac{\partial p(r,t)}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (3)$$

ここで、Lは球形細胞の半径、Dは細胞内におけるタンパク質の拡散係数で、リン酸化したタンパク質とそうでないタンパク質で同じとしている。式(1)の右辺第1項はリン酸化されたタンパク質の拡散を表す。第2項は、細胞内のフォスホターゼとリン酸化したタンパク質の反応による脱リン酸化によるリン酸化されたタンパク質の減少速度を表す。境界条件式(2)は、細胞内のキナーゼとタンパク質が反応し、リン酸化されたタンパク質が細胞膜直下 (r=1) において、速度

$$\frac{V_{\max}^{\text{kin}}[c-p(1,t)]}{K_m^{\text{kin}}+[c-p(1,t)]}$$

で生成されていることを表す。また境界条件式(3)は、細胞の中心点 (r=0) では、形状の対称性からリン酸化されたタンパク質の濃度勾配はゼロになることを表している。

参考文献：

Boris N. Kholodenko, "MAP kinase cascade signaling and endocytic trafficking: a marriage of convenience?", [Trends Cell Biol.](#) 2002 Apr;12(4):173-7.