

細胞内シグナル伝達系の伝達特性学習用シミュレータの試作 Development of the simulator prototype for learning transfer characteristics of cellular signaling systems

末吉 智奈佐[†] 仲 隆[‡]
Chinasa Sueyoshi Takashi Naka

1. はじめに

細胞内では、増殖と生命維持のため、タンパク質などの分子が、それぞれの役割を担い化学反応している。これを生化学反応と呼ぶ。生化学反応は、細胞内のエネルギー代謝を担う代謝系とそれを制御するシグナル伝達系に大別される。シグナル伝達系では、サイクル回路などの基本的な反応系が、ネットワーク状に結合し、複雑で大規模な系を構成している。これらの大規模な系の研究には、コンピュータを利用した数理モデルの構築およびそれを用いたシミュレーション解析が不可欠である。数理モデルを用いたシミュレーション解析は、従来の生化学実験では捉えることが困難であった複雑な生化学反応系を解析し、細胞内での情報の伝達特性を研究することを可能にした。また、生化学実験を効率よく設計・実施することも可能にした。

数理モデルの構築およびそれを用いたシミュレーション解析を行うには、解析対象と解析手法の両方の知識が必須となる。プログラミング言語、微分方程式および情報理論などの知識は、解析手法を理解する上で必要となる。また、解析対象の知識として、細胞生物学や反応速度論などの知識が必要である。細胞内シグナル伝達系の伝達特性を数理モデルで解析するためには、特に反応速度論に関して、反応物の時間に対する濃度変化であるダイナミクスと系の定常状態の関係を理解することが重要である[1]。しかし、知識が十分でない初学者がテキストのみを使用し、それらを自学することは難しい。本研究では、初学者が系に含まれる反応物のダイナミクスと系の定常状態の関係を理解する際に、その学習を支援するシミュレータの試作を行った。シグナル伝達系の基本的で重要な構成要素であるサイクル回路をシミュレーションの対象とした。

試作したシミュレータは Web ページ上で動作する Web アプリケーションとして実現した。開発には、*Mathematica* と *Mathematica CDF* を用いた。*Mathematica* は、数式処理・数値計算システムであり、数理モデルの構築やシミュレーション解析などの科学技術計算に適している。プログラミング言語として利用することで、高度で洗練されたアプリケーションプログラムの構築も可能である。*Mathematica CDF (Computable Document Format)* は、計算可能ドキュメント形式のことであり、ブラウザにその実行モジュールである *CDF Player* をプラグインとしてインストールすることで、*Mathematica* で作成したドキュメントをインタラクティブな Web アプリケーションとして利用することが可能となる。

[†]九州産業大学 大学院 情報科学研究科, Graduate School of Information Science, Kyushu Sangyo University

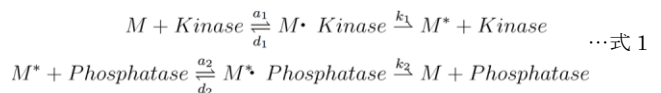
[‡]九州産業大学 情報科学部, Faculty of Information Science, Kyushu Sangyo University

本研究では、*Mathematica 10.1*, *Mathematica CDF Player 9.0.1* を用いた。

2. サイクル回路

シグナル伝達系では、細胞外のシグナル分子が細胞表面にある受容体タンパク質に結合し、細胞内で一連の反応を連鎖的に引き起こすことにより、細胞外からの情報が標的タンパク質まで伝達される。標的タンパク質まで伝達された情報は、遺伝子発現やがん化などの過程を制御し、最終的に細胞分化、細胞分裂および細胞死などを誘引することが知られている。本研究で試作するシミュレータでシミュレーション対象としたサイクル回路は、シグナル伝達系の基本的で重要な構成要素のひとつである。

図1に、サイクル回路の反応スキームを示す。サイクル回路は、2つのミカエリス・メンテン型酵素反応から構成され、ひとつがリン酸化反応 (Phosphorylation)、もう一つが脱リン酸化反応 (Dephosphorylation) である。リン酸化には、リン酸化酵素 (Kinase)、脱リン酸化には、脱リン酸化酵素 (Phosphatase) が作用する。リン酸化によりリン酸基が結合した基質が、脱リン酸化によって元に戻る。リン酸化によるタンパク質の修飾は、その酵素活性を変化させ、細胞内シグナル伝達系を制御していることが知られている。



式1は、サイクル回路の反応式である。 a_1, d_1, k_1 は、それぞれ、リン酸化反応の結合、解離、生成の反応速度定数である。 a_2, d_2, k_2 は、それぞれ、脱リン酸化反応の結合、解離、生成の反応速度定数である。反応速度は反応物の濃度按比例するという質量作用の法則を適用することにより、サイクル回路の数理モデルである式2の微分方程式系を得る。式2において、 $[X]$ は化学種Xの濃度を意味する。 M, K は、それぞれ、基質、リン酸化酵素である。 $M \cdot K$ は、Mがリン酸化する過程で一時的に生成される複合体である。 M^* は、リン酸化され活性化された基質Mである。 P は、脱リン酸化酵素、 $M^* \cdot P$ は、 M^* がMになる過程で一時的に生成される複合体である。式2の微分方程式系を数値的に解くこと

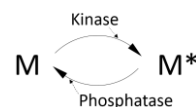


図1 サイクル回路の反応スキーム

$$\begin{aligned}
 \frac{d[M]}{dt} &= -a_1[M][K] + d_1[M \cdot K] + k_2[M^* \cdot P] \\
 \frac{d[K]}{dt} &= -a_1[M][K] + d_1[M \cdot K] + k_1[M \cdot K] \\
 \frac{d[M \cdot K]}{dt} &= a_1[M][K] - d_1[M \cdot K] - k_1[M \cdot K] \\
 \frac{d[M^*]}{dt} &= k_1[M \cdot K] - a_2[M^*][P] + d_2[M^* \cdot P] \\
 \frac{d[P]}{dt} &= -a_2[M^*][P] + d_2[M^* \cdot P] + k_2[M^* \cdot P] \\
 \frac{d[M^* \cdot P]}{dt} &= a_2[M^*][P] - d_2[M^* \cdot P] - k_2[M^* \cdot P]
 \end{aligned}$$

…式 2

で、系のダイナミクスのグラフを得ることができる。十分長い時間が経過し、系内の各化学種の濃度が変化しなくなった状態を定常状態という。これは、系のダイナミクスのグラフにおいて、化学種の濃度に変化が見られなくなる状態に対応する。定常状態での各化学種の濃度は、系を構成する各反応の反応速度定数の値、および各化学種の総濃度などのパラメータの値に依存する。

3. 伝達特性学習用シミュレータ

試作したシミュレータは、サイクル回路を対象とし、学習者が指定するパラメータの値に応じて、ダイナミクスのグラフおよび定常状態のグラフをインタラクティブに表示する。パラメータの値の指定には、図 2 に示すインターフェースを用いる。各化学種の初期濃度、反応速度定数、反応時間は、スライダーを用いて値を設定する。図 2 の左半分はリン酸化、右半分は脱リン酸化に関わるパラメータである。また、上半分は、化学種の初期濃度、下半分は、反応速度定数である。グラフに表示する化学種の設定は、初期濃度を設定するスライダーの横にあるチェックボックスを用いる。化学種の右側にあるチェックボックスを選択すると、その化学種のダイナミクスと定常状態のグラフを表示する。変化させるパラメータの設定には、化学種の左側にあるラジオボタンを用いる。変化させるパラメータは、定常状態のグラフでは横軸となる。そのパラメータ値リストは、スライダーを用いて設定する。リストの要素数の値をスライダーで指定し、指定したパラメータ値を等分する。ダイナミクスのグラフで、表示したい化学種ごとにパラメータ値リストを適用し、同一化学種は同じ色のグラフで表示する。

表示されるダイナミクスのグラフの例を図 3a、それに対応する定常状態値のグラフを図 3b に示す。学習者は、この 2 つのグラフからそれらの関係を学習する。本来、定常状態の値は、反応が無限時間に達した際に得られる値を用いる。しかし、本研究では、図 2 の下部にある指定時刻を用いる。

ダイナミクスのグラフは、変化させるパラメータ値ごとに実線、破線、点線など、線種で区別して表示する。変化さ

<input type="radio"/> 初期濃度 M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 初期濃度 M*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> 初期濃度 Kinase	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 初期濃度 Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> 初期濃度 M·Kinase	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 初期濃度 M*·Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> 反応速度定数 a1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 反応速度定数 a2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> 反応速度定数 d1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 反応速度定数 d2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> 反応速度定数 k1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 反応速度定数 k2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> 反応時間	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 定常状態の時間	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
パラメータ値リスト <input type="checkbox"/>							

図 2 シミュレーションのパラメータ値の設定

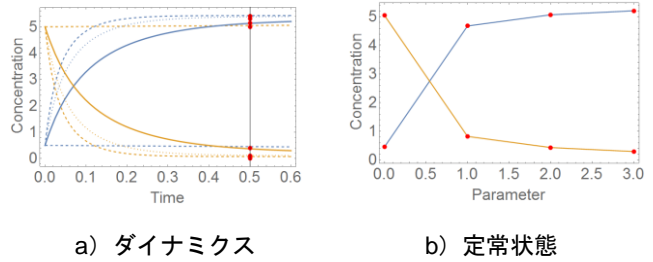


図 3 シミュレーションで表示されるグラフ

せるパラメータ値の要素を 3 個以上指定した場合は、実線、破線、点線が繰り返し使われる。図 3a は、反応時間を 0.6、式 1 で、反応速度定数 a_1 を変化させるパラメータとし、その値を 0/3 倍、1/3 倍、2/3 倍、1 倍と設定した場合の基質 M とリン酸化酵素 Kinase の複合体、およびリン酸化酵素 Kinase のダイナミクスである。基質 M とリン酸化酵素 Kinase の複合体の濃度は増加し、リン酸化酵素 Kinase は、減少している。上下の破線の直線、および、実線、点線、破線の曲線は、反応速度定数 a_1 を 0/3 倍、1/3 倍、2/3 倍および 1 倍したパラメータ値の場合に対応している。

定常状態のグラフを表示するためには、ダイナミクス同様の設定に加え、定常状態のグラフで使用する表示指定時刻の指定が必要となる。これは、スライダーを動かすことで指定する。指定した時刻は、ダイナミクスのグラフ上に縦線で表示する。指定した時刻における各化学種の濃度は、縦線の上に点でマークされる。ダイナミクスに表示される点の値は、図 3b の定常状態のグラフの点と対応している。図 3b の横軸は、反応速度定数 a_1 、縦軸は、図 3a のダイナミクスのグラフでの表示指定時刻の濃度である。図 3b において、上部で表示しているグラフは、基質 M とリン酸化酵素 Kinase の複合体、下部にあるグラフは、リン酸化酵素 Kinase に対応している。

4. まとめ

本研究では、細胞内シグナル伝達系における系のダイナミクスと伝達特性の関係の学習を支援する目的で、サイクル回路を題材に、*Mathematica* と *Mathematica CDF* を用いて、シミュレータを試作した。試作したシミュレータでは、変更したパラメータの値を即座に反映し、グラフに表示することが可能である。ユーザは、様々なパラメータ値に対する系のダイナミクスと定常状態のグラフを同時に表示することで、系の伝達特性についての理解を深めることができる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、多くのご支援を賜りました。試作したシミュレータに際して、仲研究の皆様をはじめ、ご協力をいただいた多くの方々へ感謝の意を表して謝辞と致します。

参考文献

[1] 末吉 智奈佐, 仲 隆, “細胞内シグナル伝達系の伝達特性学習用電子教科書の開発”, 情報処理学会第 77 回全国大会論文集, 3C-02, pp4-659-4-660 (2015).