

細胞内シグナル伝達系の制御ネットワークによる定式化と
反応次数が双安定性に及ぼす影響の解析

Formulation of cellular signaling systems as regulatory networks and
analysis for the effect of the reaction order on bistability

鶴田 昌也[†] 末吉 智奈佐[‡] 仲 隆[†]

Masaya Tsuruda Chinasu Sueyoshi Takashi Naka

1. はじめに

細胞内シグナル伝達系は細胞の増殖, 自殺, 分化, 恒常性を制御する機構である. その異常が細胞のがん化の原因と考えられているため近年盛んに研究が進められている. しかし, 生化学反応は非線形であるため, 理論的解析手法の構築が難しく, 系毎にパラメータを固定したシミュレーション解析が行われているのが現状である.

本研究では, 単一のフィードバック経路を含む細胞内シグナル伝達系を, 酵素がその活性型と不活性型を循環するサイクル回路をノード, その制御関係をアークとする制御ネットワークとして定式化し, 反応機構が双安定性に及ぼす影響を網羅的に解析した. 既に全ての制御機構を一次制御とした場合には双安定性は現れず, 二次制御とした場合には双安定性が出現することが判明している [1, 2]. そこで, 一次および二次制御の反応機構が混在したシグナル伝達系を対象とし, 制御ネットワークを用いて, 反応次数が双安定性に及ぼす影響について解析した.

解析には数理モデルの構築やシミュレーション解析などに適している *Mathematica10.3* [3] を用いた.

2. 制御ネットワーク

本研究では, シグナル伝達系を, 酵素がその活性型と不活性型 (P_i と U_i) を相互に循環するサイクル反応系をノード, その制御関係をアークとする制御ネットワークとして定式化した. 酵素の活性化と不活性化は, それぞれ他のノードにある活性型酵素により触媒される. ノード A の活性型酵素がノード B の酵素の活性化を触媒する場合は, ノード A がノード B を正に制御し, 不活性化を触媒する場合は負に制御していることになる.

MAPK カスケードは, サイクル反応系から構成されており, 細胞の自殺, 分化, がん化などに共通して存在すること知られている重要なシグナル伝達系である. 図 1 に MAPK カスケードの制御ネットワークを示す. P_1 は活性型酵素, U_1 は不活性型酵素を示し, P_2 は U_1 を正に制御, P_1 は P_4 を負に制御している.

活性化および不活性化の反応速度が基質濃度と, 酵素濃度の N 乗の積に比例する場合の制御を N 次制御と呼ぶことにする. 式 1 は N 次制御の反応機構の反応速度式である. P_j は活性化を触媒する酵素であり, その反応速度定数を a_j ,

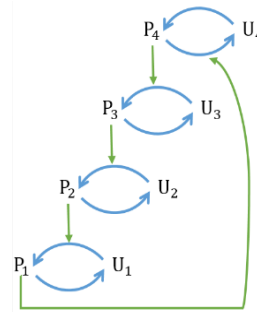


図 1 MAPK カスケードの制御ネットワーク

P_k は不活性化を触媒する酵素であり, その反応速度定数を d_k としている.

$$\frac{dP_i}{dt} = a_i P_j^n (T_i - P_i) - d_i P_k^n P_i \quad \dots \text{式 1}$$

式 2 に示すように, 総濃度を T_i , それぞれの相対濃度を R_i で表し, 時間に関する変換を行うと正規化反応速度式である式 3 が導かれる. K_i は, 各ノードが持つ唯一のパラメータで, 式 4 に示す酵素の活性化と不活性化の最大反応速度の比である.

$$R_i = \frac{P_i}{T_i}, s = a_i T_i t \quad \dots \text{式 2}$$

本研究では, 式 3 の F_i を 0 とすることで定常状態値を求め, ヤコビアン行列の固有値を調べることで各定常状態解の安定性を解析した.

$$\frac{dR_i}{ds} = R_j^n (1 - R_i) - K_i R_k^n R_i = F_i(K_i, R_i, R_j, R_k) \quad \dots \text{式 3}$$

$$(0 \leq R_i \leq 1)$$

$$K_i = \frac{d_i T_k}{a_i T_j} \quad \dots \text{式 4}$$

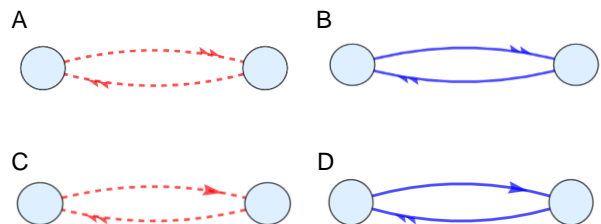


図 2 双安定性が示された
2 ノードの制御ネットワーク

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

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

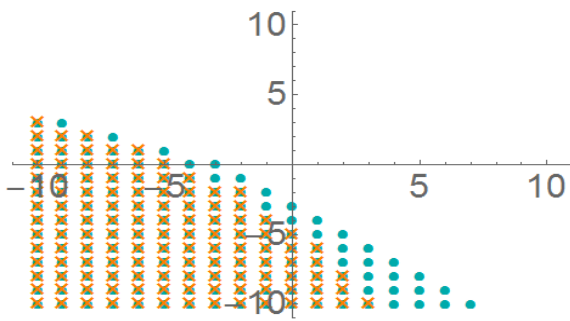


図 3 制御ネットワーク A と C の R_1 の出現しているパラメータ値の比較

3. 反応次数と双安定性

本研究では単一のフィードバック制御を含む制御ネットワークのみを解析の対象とした。2 ノードの制御ネットワークの総数は 10 個である。一次制御および二次制御が混在した制御ネットワークに関して、各ノードのパラメータ K_i を 2^{-n} から 2^n の範囲で独立に変化させ、網羅的に解析を行った。その結果、双安定性が多く示された制御ネットワークは、図 2 に示す 4 個であった。正の制御は破線、負の制御を実線で示している。また、二次制御は矢印が 2 個、一次制御は矢印 1 個で示している。

2 ノードでは、全て一次制御の場合は、解が一意に定まり、全て二次制御の場合は、ノード同士が互いに正および負の制御を受ける制御ネットワーク (図 2A および B) において双安定性が出現することが既に報告されている。それらの出現した確率は 28.1% および 6.3% である。反応次数が混在した制御ネットワークでは、図 2C のネットワークにおいて、最も双安定性が多く出現し、その割合は 35.1% であり、全てを二次制御として解析した 28.1% より 7% 増加した。また、図 2D のネットワークにおいて、双安定性の出現は 2.0% となり、全てを二次制御として解析した 6.3% より 4.3% 減少した。図 3 および図 4 は、制御ネットワーク A と C および B と D の R_1 の出現しているパラメータ値の比較を示したものである。x 軸はノード 1, y 軸はノード 2 のパラメータ値を示している。図 3 では $(2^3, 2^3)$ より小さいパラメータ領域において、双安定性が示されている。図 4 においては $(2^0, 2^0)$ より大きいパラメータ領域において、定常状態値が異なる様子

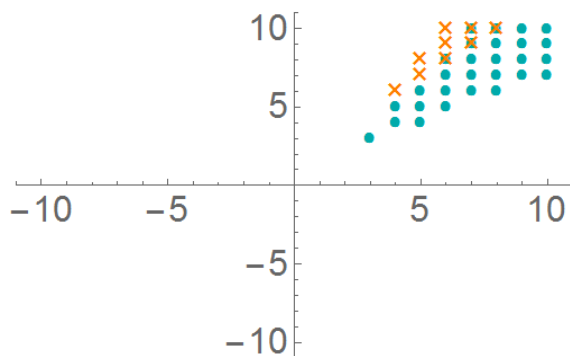


図 4 制御ネットワーク B と D の R_1 の出現しているパラメータ値の比較

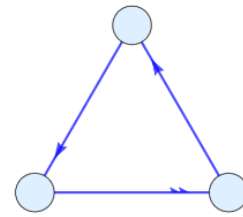


図 5 双安定性が示された 3 ノードの制御ネットワーク

かる。A が B を正に制御し、B が A を負に制御においては一次と二次が混在した場合でも全てが一意に定まることがわかった。

3 ノードの制御ネットワークの総数は 24 個あり、その内 10 個の制御ネットワークにおいて双安定性が出現した。全て正の制御を受け且つ二次制御を一つ以上含む場合、2 個の負の制御と 1 個の正の制御が二次制御を一つ以上含む構成の場合のみに双安定性が見られた。図 5 は、全て正に制御し二次制御を一つと一次制御二つの形で、最も多く双安定性が出現した制御ネットワークである。全てが正の二次制御のみの場合では双安定性が 20.0%, 全てが二次制御で正の制御 1 個と負の制御 2 個は 4.1% で先行研究の結果と変化は見られなかった。反応次数が混在している場合、負の制御 1 個および負の制御のみで構成されている場合は双安定性がみられなかった。

4. おわりに

細胞内シグナル伝達系を、酵素がその活性型と不活性型を循環するサイクル反応系をノード、その制御関係をアークとする制御ネットワークとして定式化し、単一のフィードバック経路を含む一次および二次反応機構が混在したシグナル伝達系に関して、反応次数が双安定性に及ぼす影響について網羅的に解析した。

2 ノードでは、一次および二次制御が混在した制御ネットワークの場合、反応次数が混在している制御ネットワークが最も高い双安定性の出現率を持つことがわかった。3 ノードでは、全て正の制御を受け且つ二次制御を一つ以上含む場合、2 個の負の制御と 1 個の正の制御が二次制御を一つ以上含む構成の場合のみに双安定性が見られた。

謝辞

本研究を進めるにあたり、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた研究室の皆様へ感謝します。

参考文献

- [1] 末吉 智奈佐, 仲 隆, “細胞内シグナル伝達系の反応機構が双安定性に及ぼす影響の網羅的解析”, 情報処理学会第 78 回全国大会論文集, 4E-02, pp4-429—pp4-430 (2015).
- [2] 末吉 智奈佐, 仲 隆, “細胞内シグナル伝達系の多安定性に関する網羅的解析”, 2015 年度 火の国情報シンポジウム 2016, 4B-04, pp1—pp7 (2015).
- [3] WolframResearch : Mathematica, <http://www.wolfram.com/>