

G-002

フィードバック反応経路が細胞内シグナル伝達系の  
多安定性に及ぼす影響の網羅的解析  
Exhaustive analysis for the effect of feedback reaction pathways  
on multi-stability in cellular signaling systems

末吉 智奈佐<sup>†</sup> 仲 隆<sup>‡</sup>  
Chinasa Sueyoshi Takashi Naka

### 1. はじめに

細胞内シグナル伝達系は、細胞分化、増殖、自殺および恒常性を制御する機構であり、その異常ががん化の原因であると考えられている重要な生化学反応系である。生化学反応系は、その非線形性のため理論的解析手法の構築が困難であり、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なわれているのが現状である。

本研究では、シグナル伝達系を、酵素がその活性化型と不活性化型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。前研究では出力ノードを特別視し、そこからのフィードバックを一つだけ含むネットワークを対象として、その多安定性を解析した[1, 2]。本研究では、特に出力ノードを設定せず、一つに限らない複数のフィードバック反応経路を含むネットワークを解析の対象とした。ただし、一つのノードは高々正の制御一つと負の制御一つを受けることとした。ネットワークを構成するそれぞれのノードは、後述するように活性化および不活性化の最大反応速度の比というパラメータを持つ。これらの個々のノードのパラメータ値に関しても網羅的に解析した。

本研究の解析には、*Mathematica* 10.3 を用いた[3]。*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に適している。

### 2. 制御ネットワーク

制御ネットワークのノードであるサイクル反応系は、酵素の活性化型と不活性化型の 2 つの状態 (図 1 の  $P_i$  と  $U_i$ ) から構成されており、それらは相互に循環している。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化型酵素により触媒される。ノード A の活性化型酵素がノード 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と呼ぶ。図 1 の制御ネットワークでは、 $P_3$  が  $P_1$  を負に制御し、 $P_2$  が  $P_1$  を正に制御している。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。一次制御はミカエリス・メンテン型反応機構の線形領域近似に対応し、二次制御は MAPK カスケード等に見られる 2 段階活性化機構の近似と考えることができる。各ノード、つまりサイクル反応系は、活性化・不活性化の反応速度定数や酵素の総濃度などのパラメータを持つ。しかし、多安定性の解析に必要な定常状態においては、反応速度式を正規化し整理すると、それらの複数のパラメータは、活性化と不活性化の最大反応速度の比という 1

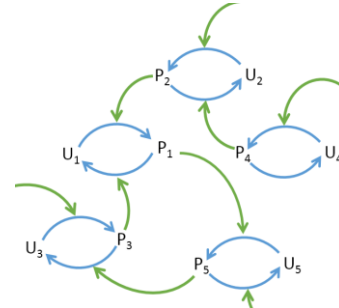


図 1 制御ネットワーク

つのパラメータに集約される。図 2 は、制御ネットワークのノードとなるサイクル反応系の反応スキームである。 $P_i$  は、ノード  $i$  の活性化型酵素の濃度、 $U_i$  は、不活性化型酵素の濃度である。 $P_j$  は、 $U_i$  の活性化を触媒する酵素であり、 $a_i$  はその反応速度定数である。 $P_k$  は、 $P_i$  の不活性化を触媒する酵素であり、 $d_i$  はその反応速度定数である。

図 3 は、図 2 の制御ネットワークとしての表示である。実線は負の制御、破線は正の制御を示す。酵素  $P_i, P_j, P_k$  の総濃度を、それぞれを  $T_i, T_j, T_k$  とすると、サイクル反応系の制御関係に関する反応速度式 (式 1) が得られる  $n$  は制御の次数である。制御を受けていない場合は、 $P_j = T_i$  あるいは  $P_k = T_k$  とする。

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

式 2 に示すように、それぞれの酵素の相対濃度を  $R_i$  とし、時間に関して変換を行うと正規化反応速度式 (式 3) が得られる。 $K_i$  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。

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

本研究では、式 3 に示す  $F_i$  を 0 とし、定常状態値を求め、さらに、ヤコビアン行列の固有値を調べることで、それぞれの定常状態解の安定性を調べた。全ての固有値が非正の定常状態解が 2 つ以上ある場合に多安定性があるとした。

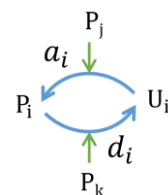


図 2 サイクル反応系

<sup>†</sup>九州産業大学 大学院 情報科学研究科, Graduate School of Information Science, Kyushu Sangyo University

<sup>‡</sup>九州産業大学 情報科学部, Faculty of Information Science, Kyushu Sangyo University

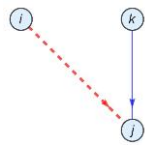


図 3 制御ネットワーク表現

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

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

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

### 3. 多安定性の網羅的解析

本研究では、2 ノードおよび 3 ノードの制御ネットワークを対象とし、全ての制御を一次とした場合と二次とした場合について解析した。制御ネットワークの総数は、2 ノードでは、図 4 に示す 10 個、3 ノードでは 74 個である。各ノードのパラメータ値  $K_i$  は、式 5 に示すような値の組で網羅的に解析を行った。パラメータの変化幅の下限が  $-n$ 、上限が  $n$  である。

$$(2^{-n}, 2^{-n+1}, 2^{-n+2}, \dots, 2^{n-2}, 2^{n-1}, 2^n) \quad \dots \text{式 5}$$

2 ノードでは、パラメータ値に関して  $n = 10$  として解析を行った。2 ノードの一次制御の場合は、図 4 の A と B で双安定性がみられ、それぞれのパラメータ値に関する出現率は 27.2% と 10.4% である。二次制御の場合は、F と I 以外で多安定性が出現した。制御ネットワーク A, B, C, D, E, G, H および J の各パラメータ値に関する出現率は、100%, 69.9%, 69.8%, 100%, 42.0%, 87.8%, 28.3% および 6.3% である。A 以外は双安定であり、A では 3 個の安定な定常状態解が出現した。複数のフィードバックを備えている制御ネットワークでは、単一のフィードバック制御ネットワークより多安定性が多く出現する。図 5 は、2 ノードのネットワーク A において双安定性の出現したパラメータの位置を図示したものである。縦軸は、ノード 2 のパラメータ値である。パラメータの値は全て底 2 の対数目盛としている。解が 4 個出現

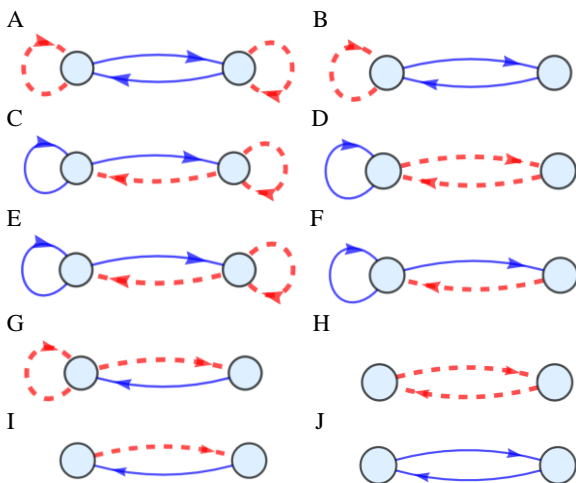


図 4 2 ノードの二次制御  
フィードバック反応経路ネットワーク

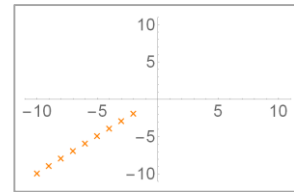


図 5 制御ネットワーク A の  
制御ネットワークのパラメータ領域

した出現したパラメータ位置を  $\times$  で示す。多安定性は、パラメータの  $n$  の値が等しくなる領域で出現することが分かった。

3 ノードでは計算量の問題のため、パラメータ値に関して  $n = 1$  に設定し解析を行った。全て一次制御とした場合は、多安定性はみられなかった。全て二次制御とした場合は、全 74 個の制御ネットワークの内 28 個で多安定性がみられた。特に、図 6 の制御ネットワークにおいて多安定性が全てのパラメータ値で出現し、安定な定常状態解は 3 個以上であった。次に多く多安定性を示すネットワークはパラメータ値に関して出現率が 66.6% であった。2 ノード同様、複数のフィードバックを備えている制御ネットワークでは、単一のフィードバック制御ネットワークより多安定性が多く出現することが判明した。

### 4. まとめ

細胞内シグナル伝達系をサイクル反応をノード、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、ネットワークの制御関係及び各ノードのパラメータについて、複数のフィードバック反応経路が双安定性の出現に及ぼす影響を網羅的に解析した。

2 ノードの一次制御でも、複数のフィードバックを含む場合には双安定性が出現した。さらに二次制御の場合には、3 個以上の安定な定常状態解が出現した。3 ノードでは、二次制御の場合、複数のフィードバックを備えている制御ネットワークでは、単一のフィードバック制御ネットワークより多安定性が多く出現することが判明した。

### 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。本論文の執筆に際して、同研究室の皆様をはじめ、ご協力をいただいた多くの方々に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 論文集, 4B-04, pp1—pp7 (2015).
- [2] 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).
- [3] WolframResearch : Mathemaica, <http://www.wolfram.com/>

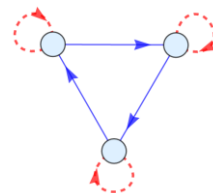


図 6 3 ノードの二次制御  
フィードバック反応経路ネットワーク