

細胞内シグナル伝達系の制御特性解析の  
Routh-Hurwitz 判定基準による高速化  
Acceleration of control characteristics analysis for cellular signaling systems  
by the Routh-Hurwitz criteria

柏木 香菜<sup>†</sup> 末吉 智奈佐<sup>‡</sup> 仲 隆<sup>‡</sup>  
Kana Kashiwagi Chinasa Sueyoshi Takashi Naka

## 1. はじめに

細胞内シグナル伝達系とは、細胞の分化、自殺、恒常性及び増殖を制御する機構であり、この機構の異常が、がん化の原因であると考えられている。そのため、重要な生化学反応であり、近年これらの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われているのが現状である。

本研究では、細胞内シグナル伝達系を、酵素の活性型と不活性型を循環する反応をノード、それらの制御関係をアークとする制御ネットワークを用いて定式化し、解析を行っている。解析には、制御ネットワークの網羅的生成、定常状態における平衡点の取得、物理的に可能な平衡点の取出し、安定な平衡点の取出しの4つ段階がある。安定な平衡点の取得には、ヤコビアン行列を用いて固有値の符号を調べる手法を取っている [1]。

本研究では、解析の性能を向上させる目的で、制御ネットワークの生成、平衡点の取得、物理的に可能な平衡点の取出し、および、安定な平衡点の所得のそれぞれの処理にかかる時間を解析した。計測には、2ノードの複数のフィードバックを持つ制御ネットワークを用いた。また、解析の性能向上のひとつの試みとして、安定な平衡点の取得に対して、固有値を計算する代わりにRouth-Hurwitz判定基準を用いる方法を試みた。

本研究では、解析にはMathematicaを用いることで、見通しのよい解析を行うことが可能となる [2]。

## 2. シグナル伝達系の制御特性解析

シグナル伝達系を、酵素が活性型と不活性型を循環する図2のような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、制御特性解析を行っている。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型酵素により触媒される。ノード1の活性型酵素がノード2の酵素の活性化を触媒する場合は、ノード1がノード2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。サイクル反応系はミカエリス・メンテン型機構と仮定し定式化を行った。それら

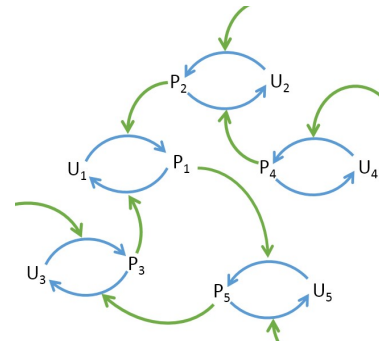


図1 制御ネットワーク

の反応方程式を式(1)から(5)に示す。

$$\dot{P}_i = \frac{a_i P_j U_i}{M_i + U_i} - \frac{d_i P_k P_i}{M_i + P_i} \quad (1)$$

$$T_i = U_i + P_i \quad (2)$$

$$R_i = \frac{P_i}{T_i}, L_i = \frac{M_i}{T_i} \quad (3)$$

$$\frac{T_i}{a_i T_j} \dot{R}_i = \frac{R_j(1 - R_i)}{L_i + 1 - R_i} - \frac{K_i R_k R_i}{L_i + R_i} \quad (4)$$

$$K_i = \frac{d_i T_k}{a_i T_j} \quad (5)$$

$T_i$ は、ノード*i*における酵素*P<sub>i</sub>*の総濃度を示し、 $R_i$ は、相対濃度であり、 $L_i$ は、正規化されたミカエリス定数で本研究の*L*の値は $2^{-5}$ ,  $2^{-4}$ , ...,  $2^5$ となる。ミカエリス定数に加えて、正規化された反応方程式のパラメータ*K<sub>i</sub>*は、最大活性化速度と最大不活性化速度の比である。 $R_j$ の値は、ノード*i*に対して正の制御がない場合は1とし、 $R_k$ の値は、負の制御がない場合は1とする。

制御ネットワークの網羅的生成では、そのネットワークの数理的表現である制御行列を系統的に生成する。それぞれの制御ネットワークに関してその定常状態における平衡点は、ネットワークのパラメータ毎に求める。ネットワー

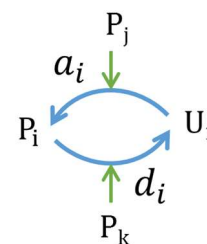


図2 サイクル反応系

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

<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 理工学部 情報科学科, Department of Information Science, Faculty of Science and Engineering, Kyushu Sangyo University

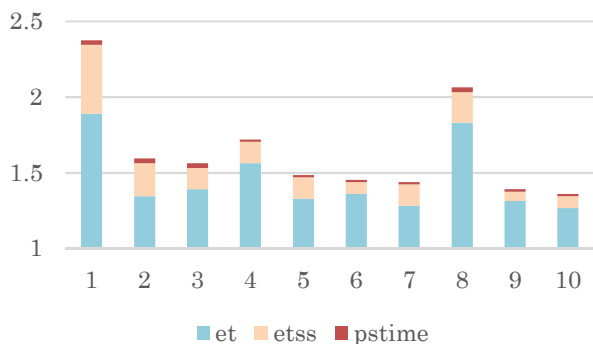


図3 全体の処理時間

クの動態の数理的表現である微分方程式を生成し、その右辺をゼロとおいた代数方程式を解き、平衡点を求める。次に方程式の解のうち物理的に可能な解だけを残す。最後に安定な平衡点を求めるといった手順で行っている。

### 3. 解析結果.

図3は平衡点の取得、物理的に可能な平衡点の取出し、および、安定な平衡点の取得のそれぞれの処理時間のパラメータに関する平均値を示している。縦軸が処理にかかった時間(秒)、横軸が本研究の解析対象となる図4の制御ネットワークを示している。図3からネットワーク毎に処理時間のばらつきがあることが読み取れる。etは平衡点を取得する時、微分方程式の右辺をゼロとおいた代数方程式を解く際の処理時間を表しており、最大1.87秒、最小1.27秒かかり、その差は0.63秒であった。etssは安定な平衡点の取得の際にかかる処理時間を表しており、最大0.45秒、最小0.06秒かかり、その差は0.39秒であった。pstimeは物理的に可能な平衡点の取出しの際の処理時間を示し、最大0.03秒、最小0.02秒かかり、その差は0.02秒であった。ミカエリス定数の値に対する処理時間も解析したが、差がほとんどないためLによる処理時間の影響はないと考えられる。

安定性解析は、制御特性解析の中の一つであり、取得した平衡点の状態が安定もしくは不安定、振動、収束のどの状態であるかを解析するものである。従来の安定性解析は、ヤコビアン行列の固有値を求めることで、安定な平衡点と不安定な平衡点を識別している。そこで、本研究では、安定性解析の性能向上を目的として、ヤコビアン行列の固有値を求めず、Routh-Hurwitz判定基準によりヤコビアン行列の固有方程式の係数の性質から不安定な平衡点と安定な平衡点の識別を行って、速度を比較した。

Routh-Hurwitz判定基準は、係数が

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n \quad \dots \text{式1}$$

に対して、特性多項式の係数 $a_i$ を用いて作られる $n$ 個のHurwitz行列を用いる[3]。例えば、 $n=2$ の時のRouth-Hurwitz判定基準は、

$$\det H_1 = a_1 > 0 \quad \text{かつ} \quad \det H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix} = a_1 a_2 > 0$$

つまり、 $n=2$ のとき $a_1 > 0$ かつ $a_2 > 0$ である。

比較した結果、僅差ではあるがヤコビアン行列で解く方が速いことが分かった。現在用いている方法に対して、固

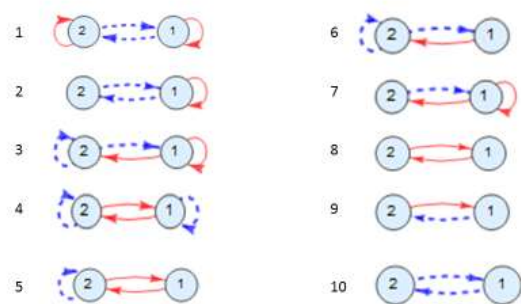


図4 2ノードの制御ネットワーク

有多項式を立ててその階を求めるという方法では約57.11倍時間がかかり、今回試みた判定基準を用いた計算では、約3.56倍かかった。従って、判定基準による方法は従来のヤコビアン行列の計算より遅いが、固有多項式を立ててそれを解くより速いことが分かった。その原因を探るため、方程式を解かずに固有方程式を立てる段階のみ計測したところ、従来の方法の2.41倍かかっており、固有方程式を立てる段階において時間がかかっていることが分かった。

### 4. おわりに

細胞内シグナル伝達系の制御特性解析における4つのステップであるネットワークの生成、平衡点の取得、物理的に可能な平衡点の取出し、および、安定な平衡点の取得のそれぞれの処理にかかる時間を解析した。全体の処理時間においてネットワーク毎で差があることがわかった。特に、物理的に可能な平衡点の取出しにおいては差がほとんどないが、他の2つにおいてはそれぞれの最大と最小では差が大きい。

安定性解析に関してはRouth-Hurwitz判定基準を用いて高速化を試みた。Routh-Hurwitz判定基準を用いた場合は、特性方程式を立てる段階において時間がかかっていると考えられるため、思うような結果は得られず、固有方程式を立ててそれを解くよりは速いが、従来の方がより速いことが分かった。

#### 参考文献

- [1] 鶴田 昌也, 末吉 智奈佐, 仲 隆, “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”, 情報処理学会第79回全国大会論文集, (2016).
- [2] WolframResearch :Mathematica, <http://www.wolfram.com/>
- [3] Linda J. S. Allen (2011) 「生物学入門-差分方程式・微分方程式の基礎からのアプローチ」 竹内 康博, 佐藤 一憲, 守田 智, 宮崎 倫子, pp194-197, 共立出版.