

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その安定な平衡点での緩和過程の網羅的解析

Formulation of cellular signaling systems as regulatory networks and exhaustive analysis of the relaxation processes at the stable equilibrium points

末吉 智奈佐[†] 仲 隆[‡]

Chinasa Sueyoshi Takashi Naka

1. はじめに

細胞内シグナル伝達系は、細胞内の生化学反応を制御し、その異常が細胞のがん化の原因である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。本研究では、複数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。サイクル反応系の反応機構としてミカエリス・メンテン型反応機構を仮定した。各ノードは、酵素の最大活性化速度と最大不活性化速度の比とミカエリス定数をパラメータとして持つ。

安定な平衡点における外乱への応答としての緩和過程を、ネットワークの制御構造とこれらのパラメータに関して網羅的に解析した。2 ノードでフィードバックが1つの制御ネットワークを解析対象とする。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[1]。

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、酵素の活性型と不活性型の2つの状態(図1の P_i と U_i)から構成されており、循環している。酵素の活性化と不活性化のミカエリス・メンテン型反応機構は、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。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、本研究では、定常状態のみを問題にするため、最大濃度で正規化し、反応式を整理すると、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*の活性型酵素の濃度、 U_i は、不活性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。

本研究では、サイクル反応系における反応機構として、

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

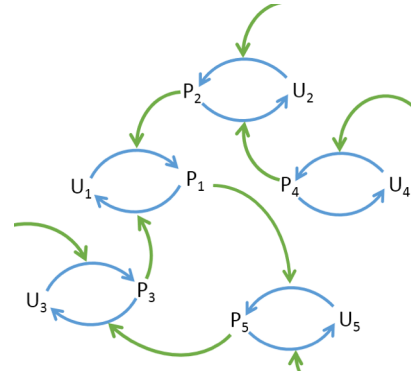


図1 制御ネットワーク

ミカエリス・メンテン型機構を仮定し定式化した。それらの反応方程式を式(1)から式(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_i の総濃度である。 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ある。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_i 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に設定され、 R_k の値は、負の制御がない場合は1に設定される。

系の安定な平衡点における外乱への応答である緩和過程の緩和時間を解析した。緩和時間は、反応方程式の右辺のヤコビ行列を用いて、その固有値の値により求めることができる。系の安定な平衡点における固有値の組に対するミカエリス定数の変化の影響を定量化するために感度を定義した。 a_i , b_i は安定な平衡点における固有値の1組であり、固有値の組の集合 $A = \{a_1, \dots, a_m\}$ と $B = \{b_1, \dots, b_n\}$ の距離を

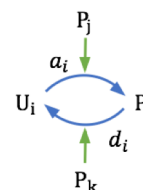


図2 サイクル反応系

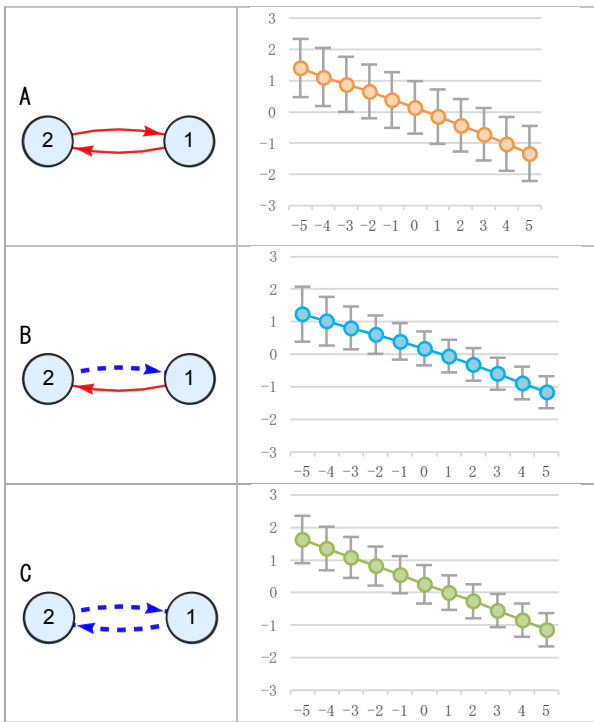


図3 ミカエリス定数毎の固有値の平均と分散

式(6)と式(7)で定義する. 定義された距離は, ある集合の点と点の間における最短の距離のうち, 最も長い距離である.

$$d(A, b_j) = \min_i \|a_i - b_j\| \quad (6)$$

$$D(A, B) = \max \left(\max_j d(A, b_j), \max_j d(B, a_j) \right) \quad (7)$$

さらに感度を式(8)で定義する. ここで, $e_{i,j,k}$ は $L = 2^k$ の時, $K_1 = 2^i$ と $K_2 = 2^j$ の安定な平衡点における固有値の組の集合である.

$$S(i, j, k) = D(e_{i,j,k}, e_{i,j,k+1}) \quad (8)$$

3. 緩和過程の解析

解析対象は, 図 3A から C の 3 つで, 赤い実線は正の制御, 青い点線は負の制御を表す. 正規化されたミカエリス定数は共通の値 L とし, その値は $2^{-5}, 2^{-4}, \dots, 2^5$ である. K_i の値は, 各ノードで独立した値とし, L と同じ 11 の異なる値で解析した. そのため, K_i のパラメータの組み合わせ

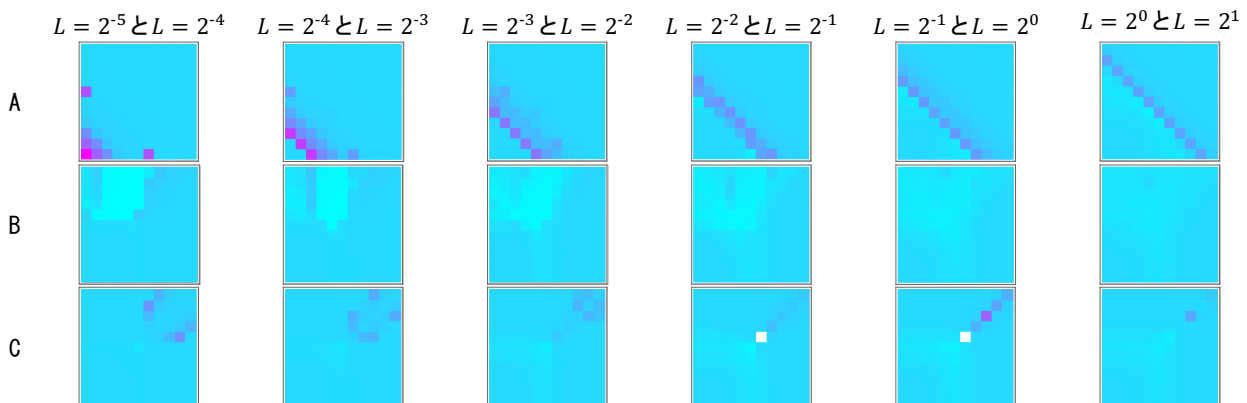


図4 ミカエリス定数に対する緩和時間の感度

の総数は 121 個 ($=11^2$) である. 図 3 のグラフは, 各制御ネットワークに対応している. グラフの横軸は, ミカエリス定数の 2 の対数である. 縦軸は, K_i のパラメータ 121 個で得られた全部の固有値の絶対値を底 10 とした対数の平均値とその標準偏差である. 安定な平衡点を対象としているので固有値は全て負である. したがって, 固有値の絶対値が大きい時は, 緩和過程が早いということであり, 緩和時間が短いことを意味する. このグラフより, ネットワークの制御構造に関わらず, ミカエリス定数が小さくなると固有値の絶対値が大きくなるため緩和時間が短くなる.

次にミカエリス定数が固有値に与える影響をパラメータ領域に関して解析した. 図 4 にミカエリス定数に対する緩和時間の感度を示す. 横軸が K_1 , 縦軸が K_2 である. 感度が高いほど赤く, 感度が低いほど青くなる. 図 4C の 2^{-2} と 2^{-1} と 2^0 の白い部分は, 0 の固有値が含まれるため安定な平衡点を持たず, 感度が求まらない部分である. ネットワーク B では, パラメータ領域において影響を受けるところがなく, ネットワーク A と C は, ある特定のパラメータ領域において影響を受けることがわかった.

また, 2 ノードの単一のフィードバックをもつネットワークでは, パラメータ空間において安定な平衡点を 2 点もつ領域が既に判明している [2]. 図 4 より, ミカエリス定数に対する緩和時間の感度は, 安定な平衡点が双安定から単安定に変化する領域と同様の領域になっていることが示唆された.

4. まとめ

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, 安定な平衡点における外乱への応答としての緩和過程を, ネットワークの制御構造とこれらのパラメータに関して網羅的に解析した. 解析の結果より, ネットワークに関わらず, ミカエリス定数が小さくなると緩和時間が短くなることが示された. また, ミカエリス定数が緩和過程に影響するパラメータ領域がネットワーク毎に異なることが示された.

参考文献

- [1] WolframResearch: Mathematica, <http://www.wolfram.com/>
- [2] Chinasa Sueyoshi, Takashi Naka, "Exhaustive analysis for the effects of a feedback regulation on the bi-stability in cellular signaling systems", The 17th International Conference on Computational Science and Its Applications (ICCSA 2017) (2017).