

フィードバック反応経路と反応次数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

末吉 智奈佐* 仲 隆**

(九州産業大学 大学院 *情報科学研究科) (九州産業大学 **情報科学部)

1 はじめに

細胞内シグナル伝達系をサイクル反応系が相互に制御し合う制御ネットワークとしてモデル化し、フィードバック反応経路と反応次数が制御ネットワークの多安定性に及ぼす影響を網羅的に解析した。

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 つの状態を相互に循環している(図 1 の 1)。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 A~J はその簡略化表現で、正の制御を実線、負の制御を破線で表している。図1の A が図 1 の 1 に対応する。

サイクル反応系での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 次制御と呼び、その反応速度式は式 1 で表される。 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、 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。 T_i は酵素の総濃度である。制御を受けていない場合は、 $P_j = T_j$ あるいは $P_k = T_k$ とする。

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

R_i をそれぞれの酵素の相対濃度とすると、正規化反応速度式である式2が導かれる。 K_i は、式3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。式2の値を 0 とした連立代数方程式

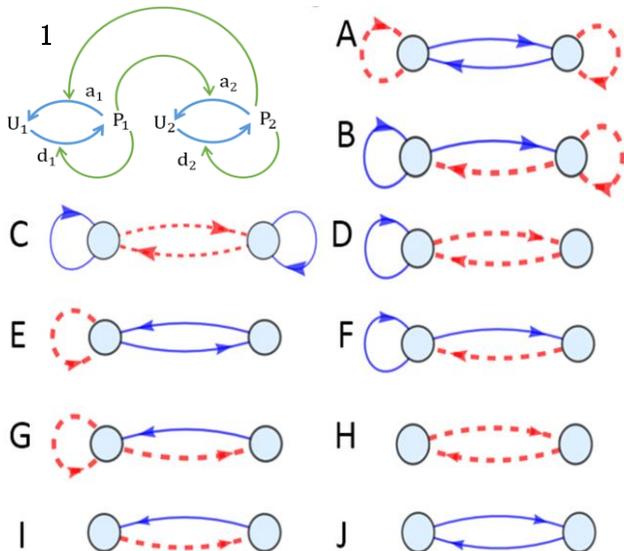


図 1 制御ネットワークと 2 ノードのフィードバック反応経路

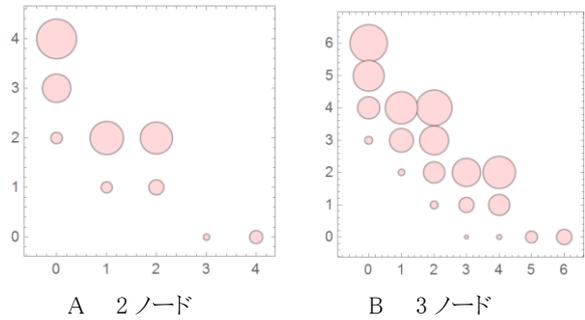


図 2 反応次数に対する多安定性の出現率

を解き、定常状態値を求める。さらに、ヤコビアン行列の固有値を調べることで、安定な定常状態解を求め、その個数が 2 個以上ある場合は系が多安定であるとした。

$$\frac{1}{a_i T_j^n} \cdot \frac{dR_i}{dt} = R_j^n (1 - R_i) - K_i P_k^n P_i \quad \dots \text{式 2}$$

$$K_i = \frac{d_i T_k^m}{a_i T_j^n} \quad \dots \text{式 3}$$

3 多安定性の網羅的解析

各ノードへの制御は高々正と負ひとつずつで次数が同じ制御ネットワークを解析対象とした。2 ノードでは、図1の A~J の制御ネットワークの制御に一次と二次の可能性があるので、36 の制御ネットワークが解析対象となる。3 ノードでは、572 の制御ネットワークが解析対象となる。各ノードのパラメータ K_i の値を 2^{-5} から 2^5 の値の範囲で解析を行い、多安定になったパラメータの組合せの数を組合せ総数で割った割合を多安定性の出現率とした。2 ノードでは 20 ネットワーク、3 ノードでは 346 ネットワークで多安定性が出現した。図 2 に、反応次数に対する多安定性の出現率を示す。横軸は一次制御の総数で縦軸は二次制御の総数である。制御ネットワークを、それが含む次数毎の制御数で分類し、分類毎の出現率の平均値を円の大きさを示している。図から、制御の総数が増加すると出現率は増加し、一次制御より二次制御のほうが出現率に強い影響を与えることが示された。この結果は、全て一次制御にした場合と全て二次制御とした場合に二次制御において多安定性が増加したという報告と整合性がある[1]。

4 まとめ

フィードバック反応機構を含むシグナル伝達系において、制御関係の反応次数が系の多安定性に与える影響について解析した。制御の総数は出現率と正の相関があり、制御次数が高次であると出現率により強い影響を与えることが示された。

参考文献

[1] 末吉 智奈佐, 仲 隆, “フィードバック反応経路が細胞内シグナル伝達系の双安定性に及ぼす影響の網羅的解析,” 第 15 回情報科学技術フォーラム論文集, 4E-02, pp4-429-430, September, 2016.