

3 生物系におけるシグナル伝達とその計算・通信システムへの潜在的な応用

3 *Signal Transduction in Biological System and its Possible Uses in Computation and Communication Systems*

劉 健勤 PEPER Ferdinand

Liu Jian-Qin and PEPER Ferdinand

要旨

細胞シグナル伝達は、細胞通信にとって極めて重要である。これは、生細胞の生物機能を支えるシグナリング・パスウェイ・ネットワークによって記述される。細胞シグナル伝達の分子メカニズムに備わる頑健性(ロバストネス)によって、細胞シグナル伝達の情報処理メカニズムを活用した未来の通信ネットワークを構想する際の、重要なヒントが得られる。本稿は、細胞シグナル伝達の計算面での課題に備わる重要な側面について論じる。具体的には、(1)細胞シグナル伝達の中核情報を形式的に表現する方法、(2)フィードバックを備えたパスウェイ・ネットワークから固定点を得る方法、(3)誤り符号訂正によって情報をシグナル伝達パスウェイ中で符号化する方法、である。その目的は、例えばパスウェイの非構造化特性を踏襲したまま、系の耐障害性を向上することにある。こうした結果は、将来の画期的な通信ネットワークの基礎となる。頑健性などのファクタについて高い性能を持つ系にとって、生物学的なシグナリング・パスウェイ・ネットワークは大いに参考になる。

[キーワード]

細胞通信, シグナル伝達, シグナリング・パスウェイ・ネットワーク, 誤り訂正符号
Cell communication, Signal transduction, Signaling pathway networks, Error Correction codes

1 はじめに

シグナル伝達は、生細胞の複雑なダイナミクスにおいて非常に重要な役割を果たす。これは、生物系における根幹的な情報処理メカニズムとみなされるほどである。最近になってシグナル伝達のデータが得られるようになり、その固有のメカニズムを利用した計算や通信を担う人工システムが出現する可能性が生まれている。またこれによって、現在は生物内でしか活用されていない新原理を用いた計算・通信システムを、今後この世界に構築するためのヒントが得られるに違いない。

生物学からヒントを得たメカニズムを、情報処理システムに応用する際に使用することに関して、どのようなメリットがあるかについては未知数であるが、生物機能が持つ高い効率を考えると、とりわけ情報処理パラダイムの枠組みのなかで、

当のメカニズムについて研究することは意味がある。生物系における処理の境界条件は、私たちが日常生活で慣れ親しんでいるものとはかなり異なる傾向にある。例えば、信号レベルに比べてノイズが大きい。従来のシステムで信号を扱うメカニズムとして誤り訂正符号があるが、その種の方法が生物系に応用できるかどうか、あるいはどの程度まで応用できるかを調べることは興味深い課題である。この調査のためには、生物のシグナル伝達を記述する形式モデルを用意することが重要である。最も一般的に使用されるモデルは、スケールフリー・ネットワークの中にハブなどのトポロジー的特徴が備わっているネットワークである^[1]。これは、ネットワークの頑健性(ロバストネス)を系統的に理解する効率的な方法を、グラフの形で探究することを提案している。ここでは、複雑系として扱われるシグナル伝達ネットワークに対して

最小構成単位が規定されている。文献[2]ではこれを「ネットワーク・モチーフ」と呼ぶ。ネットワークの技術を援用することで、私たちはシグナル伝達ネットワークのダイナミクスをモデル化するとともに、対応する細胞シグナル伝達過程の頑健性を支えるシグナル伝達メカニズムを定量的に記述することができる。これらのことは、走化性、熱ショック応答、過感受性及び細胞周期制御に関する事例として、シグナル伝達ネットワークにおいて広く報告されている[3]。

本稿ではシグナル伝達のモデルを、グラフ理論を用いて作成し、生物系におけるその情報処理の役割について理解の向上を図る。グラフは「頂点」と呼ばれる複数のノードが「辺」と呼ばれる関係付けによって結ばれたものである。例えば通信ネットワーク中では、ノードどうしが通信を行い、辺はノード間の通信チャネルに相当する。これを生物系に当てはめると、シグナル伝達におけるシグナリング・パスウェイの構造が定式化できる。私たちの考えを説明するにあたっては、MAPK (マイトジェン活性化プロテインキナーゼ) と呼ばれる特定のタンパク質を用いる。これは細胞内の通信プロセスにおいて重要な役割を果たす。次に、誤り符号訂正に関係する概念を導入し、前記プロセスの頑健性の改善方法について調べる。さらに、「固定点」という新しい概念を生物系に取り入れる。これは、フィードバックを備えた非線形ダイナミクスによってシグナルを復元するのを助ける働きをする。

本稿は、細胞内のシグナル伝達における計算面を重点的に取り扱う。2ではシグナル伝達過程の生化学特性をもとにグラフのデータ構造を示し、シグナル伝達のシグナリング・パスウェイを定式化する。パスウェイの例として MAPK を取り上げ、シグナル伝達ネットワークの動的過程について説明する。3では、固定点現象に加えて分子通信システムの開発のための頑健性因子について調べる。4では、誤り訂正のための分子符号をネットワークレベルのシグナル伝達をもとに考察する。

2 細胞シグナル伝達ネットワークとその形式モデル

細胞内のシグナル伝達は生化学過程であり、細胞の機能において根本的な重要性を持つ。生細胞内のシグナル伝達は一連の生化学反応によって実現されるが、その反応は遺伝的要因によって制限される。シグナル伝達に使用されるシグナルは通常、対応する化学物質の濃度によって定量される。

2.1 シグナル伝達の生化学に関する予備知識

細胞シグナル伝達は、細胞外の化学信号刺激に応答して細胞内の一連の生化学反応を生じさせる現象、過程、もしくはメカニズムであると定義される。この機能にはいわゆる細胞通信が含まれる。

細胞通信は、細胞内の通信プロセスに対して用いられる用語である。このプロセスは化学信号の形を取り、細胞シグナル伝達を通じた細胞内の生化学反応によって実現する。細胞通信は細胞間通信と細胞内通信に大別できる。

「細胞間通信」は、細胞が互いに相互作用する仕組みを表す。細胞間通信の重要なメカニズムはシグナル伝達分子(ファーストメッセンジャともいう)によって形成される。細胞間通信には次の4種類がある[4]。(1)接触型シグナリング：細胞の膜と膜が直接接触してシグナルを交換する。(2)パラクリン・シグナリング：細胞は細胞外空間にシグナルを放出し、隣接細胞において局所的に作用する。(3)シナプス・シグナリング：神経細胞が軸索突起に沿ってシグナルを電気的に伝達し、シナプスにおいて神経伝達物質を放出する。(4)内分泌型シグナリング：情報伝達物質(ホルモン信号)が血流中に分泌され、生体全体に広く行き渡る。

「細胞内通信」は細胞内での通信を意味する。ファーストメッセンジャ分子が細胞に到達しても、細胞膜をそのまま通過することはできない。その境界には特定の受容体があり、細胞内のシグナル伝達分子であるタンパク質を活性化する。このようなシグナルを「セカンドメッセンジャ」といい、化学反応過程によってシグナル伝達系で中継される。シグナル伝達系はシグナルを細胞核まで中継する。本稿では主に細胞内通信を扱う。細胞内で重要な役割を果たすシグナル伝達分子はタン

パク質である。私たちが特に関心を持つのは、リン酸基を持つ分子と結合できるタンパク質である。そのようなタンパク質を「リン酸化タンパク質」という。リン酸基がタンパク質に付加されると、「リン酸化」過程によって「リン酸化」される。逆に、リン酸基が取れると「脱リン酸化」過程によって「脱リン酸化」される。二つの状態を切り替えるためには特殊な酵素が必要である。リン酸化を起こす酵素を「キナーゼ」といい、脱リン酸化を起こす酵素を「フォスファターゼ」という。

タンパク質のリン酸化／脱リン酸化状態は、変数の2値状態の符号化において後に使用される。この状態は「免疫蛍光分析法」によって検出できる。この方法は前記の変数を読み出すためのツールを実現する。

細胞内のシグナリング・パスウェイは一連の生化学反応であり、特定の生物機能を持つ。

2.2 シグナル伝達のグラフ表現

シグナリング・パスウェイ内の反応は、入出力を持つ有向型グラフによって表される。グラフ表現によってシグナル伝達ネットワークの情報構造がわかるため、その情報構造をもとに細胞内のシグナル伝達の構造、符号化及びネットワークが調査できる。

シグナルの伝達に関する構造的関係を調べるため、空間形態の伝達をグラフの形で定義する。一つの分子をグラフの頂点(ノード)で表し、生

学反応を辺(リンク)で表すと、以下のグラフが得られる。

$$G = \langle V, E \rangle$$

ここに、頂点集合を集合 $V = \{V_1, V_2, \dots, V_n\}$ 、辺集合を $E = E(V_i, V_j) (V_i, V_j \in V)$ とする。ある辺で表現される生化学反応のパラメータは、その辺のラベルで示す。

この表現形式において、生化学反応の方向はグラフの有向辺によって示す。これはある頂点から別の頂点に向かう矢印の形で図示される。双方向の生化学反応の場合は対応する辺も双方向であり、その場合、頂点間には単なる線分が描かれる。図1は、基質頂点から生成物頂点に向かうパスウェイのグラフ表現である。

実際のリン酸化過程はいわゆる「ミカエリス-メンテン式」[5]に従う。これはグラフにおいて、基質頂点と生成物頂点の間の辺に対するラベルで示される。ミカエリス-メンテン式について以下に説明する。基質をパスウェイへの入力とし、生成物を下記のミカエリス-メンテン式によって計算する。

$$\frac{d}{dt}(\text{product}(t)) = k_3 * \text{enzyme} * \text{substrate}(t) / (\text{substrate}(t) + k_m)$$

ここに、product(t)は時刻tにおける生成物の

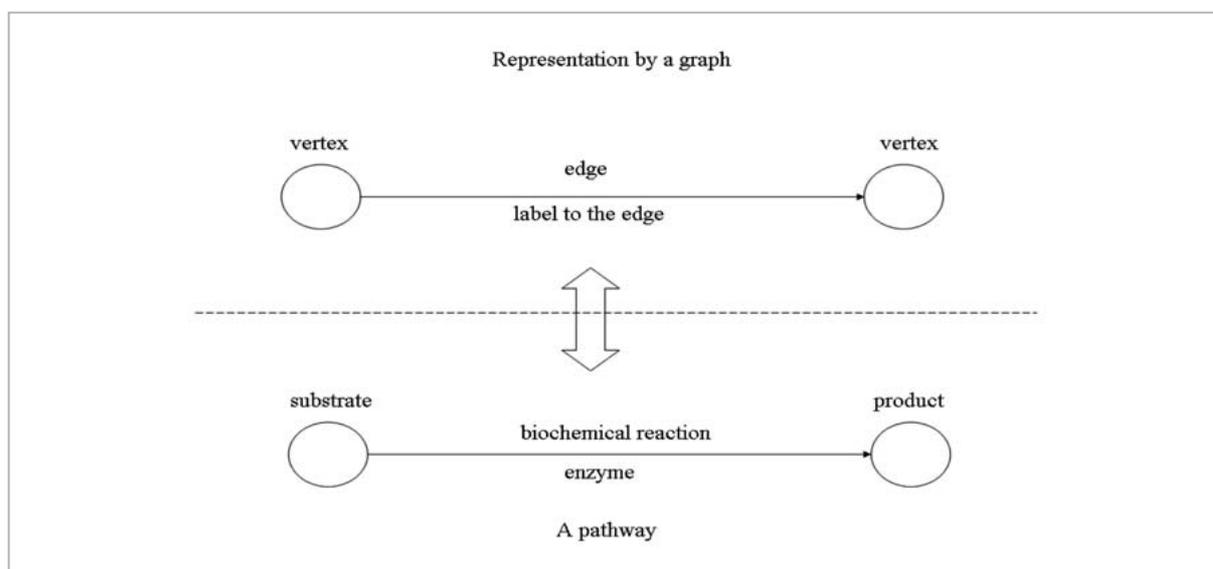


図1 パスウェイ：グラフとシグナルの対応関係

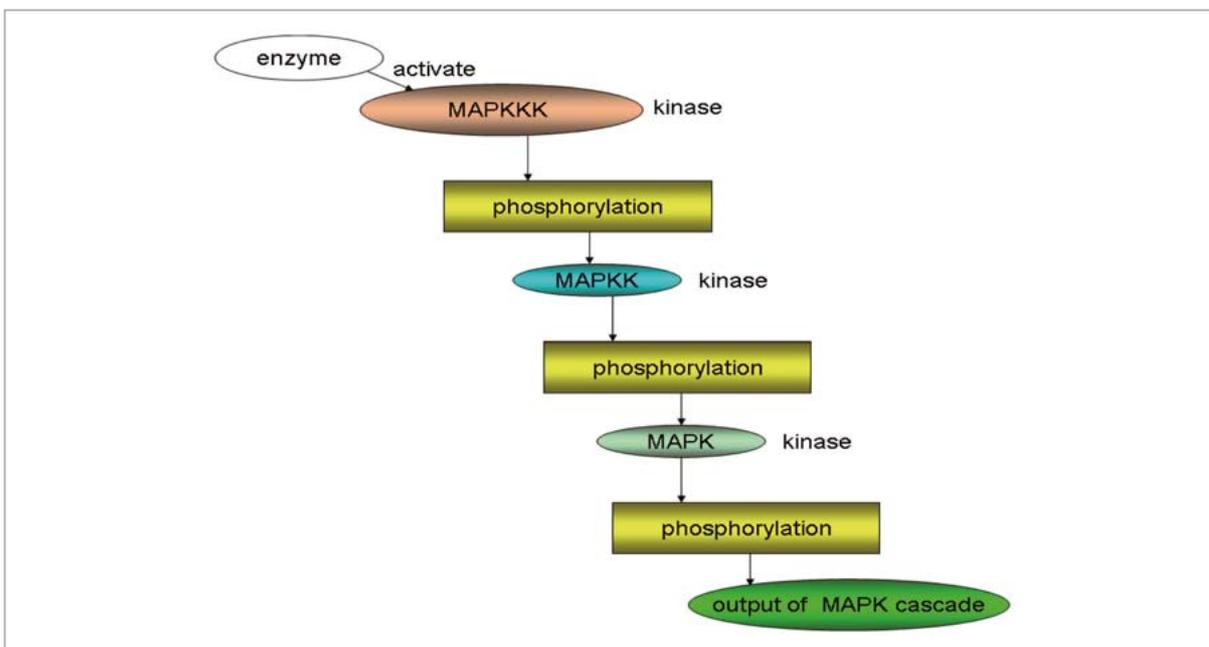


図3 MAPK カスケードの階層構造

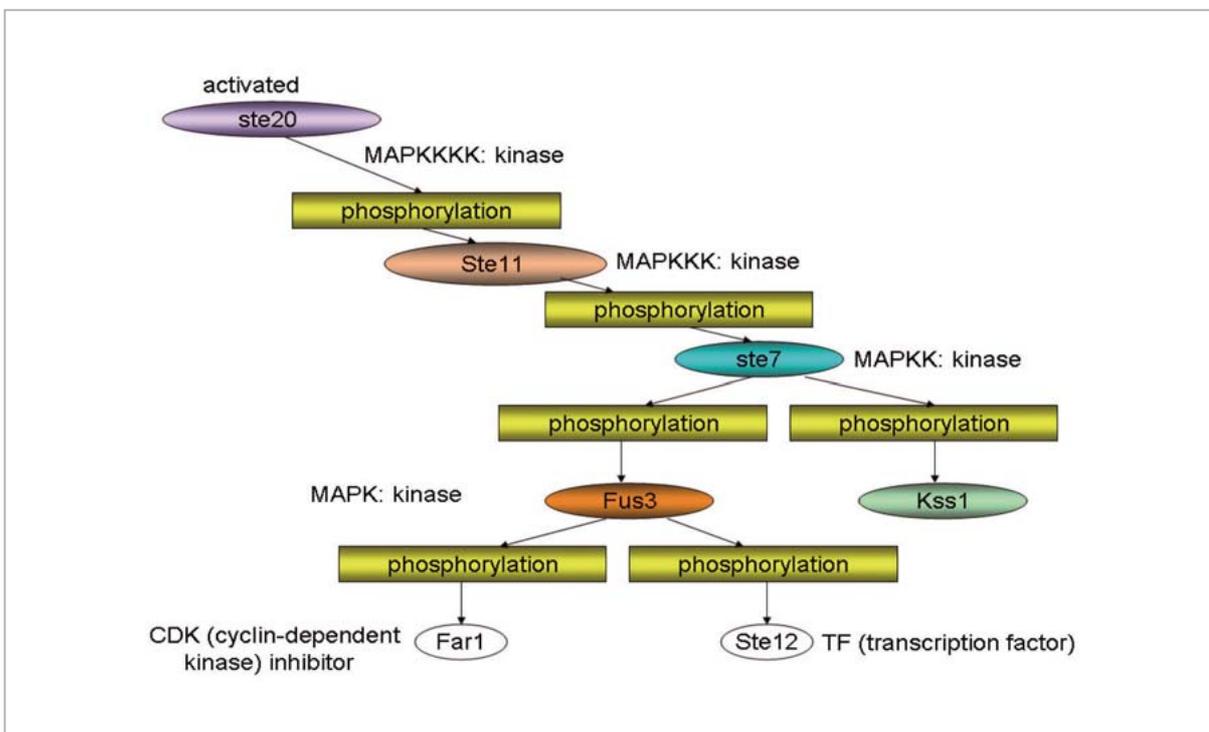


図4 MAPK カスケードの例

オブジェクト（パスウェイ・ネットワークのノードとリンク）がグラフの頂点と辺によって表現できることをこれまで見てきた。これをもとに上記の計算モデルを用いれば、ネットワークの動的特性が調査できる。

3 シグナル伝達ネットワークの動態分析

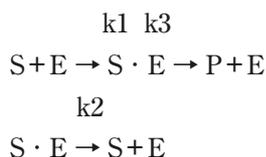
3.1 シグナル伝達ネットワークの時間的動態

前節で定式化したグラフ構造をもとに、シグナル伝達ネットワークの動的特性について以下に論じ、その情報処理メカニズムを系統的に理解する

ことを目指す。シグナル伝達のダイナミクスは基本的にシグナル伝達の「空間的動態」と「時間的動態」という二つの面から調査できる。シグナル伝達において空間的動態は主に拡散過程に反映される。空間的動態に関する Kholodenko の総説 [7] は、拡散距離によって制約される MAPK カスケードのキナーゼの濃度値を極座標による拡散方程式を用いて定式化している。

本稿は、シグナル伝達ネットワークにおける情報処理の面を主に取り扱う。これは明らかに時間的特性を持つため、以下ではシグナル伝達の時間的動態に限定して論じる。時間的動態は通常、微分方程式によって定式化される。なかでも 2 で取り上げたミカエリス-メンテン式が最も基礎的である。ミカエリス-メンテン式は、細胞内のシグナル伝達に用いられる分子間の生化学反応を記述する。これについて以下に説明する。

基質 X は酵素 E の調節の下にあるパスウェイへの入力であり、生成物 Y はパスウェイの出力である。酵素は触媒の役割を果たし、生化学反応を誘発するとともに最初の基質を最終的な生成物に変化させる。



パラメータ k_1 、 k_2 、 k_3 は変換速度を表し、

$$k_m = (k_2 + k_3) / k_1$$

である。これはミカエリス定数と呼ばれる。以下では化学物質 X の濃度を $[X]$ で表すことにする。これは単位体積中に含まれる分子数を表す。

生成物 P の速度論的ダイナミクスについては、単純な連立微分方程式を得ることができる。ただし、酵素の全濃度を E_0 とする。

$$d/dt [P] = k_3 [E_0] * [X] / (k_m + [X])$$

しかし、上記の方程式が有効なのは準定常状態の場合に限られる。具体的には、基質と結合する酵素の濃度変化が生成物及び基質の濃度変化に比

べてかなり遅い場合である。この場合、その酵素濃度は定数として扱うことができ、この定数が式中の E_0 である。

ここで自ずと生じる疑問は、前述の MAPK カスケードを上記の形式を用いてどう説明するかということである。そこで、伝達経路の各段が各方程式に対応する連立微分方程式を立てる。

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPKKK}] &= \\ k_3 (\text{MAPKKK}) [\text{MAPKKK} (0)] * [\text{MAPKKK}] / & \\ (k_m (\text{MAPKKK}) + [\text{MAPKKK}]), & \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPKK}] &= \\ k_3 (\text{MAPKK}) [\text{MAPKKK} (0)] * [\text{MAPKK}] / & \\ (k_m (\text{MAPKK}) + [\text{MAPKK}]), & \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPK}] &= \\ k_3 (\text{MAPK}) [\text{MAPKK} (0)] * [\text{MAPK}] / & \\ (k_m (\text{MAPK}) + [\text{MAPK}]), & \end{aligned}$$

$$d/dt [\text{MAPK カスケードの出力}] = k_3 (\text{MAPK カスケードの出力}) [\text{MAPK} (0)] * [\text{MAPK カスケードの出力}] / (k_m (\text{MAPK カスケードの出力}) + [\text{MAPK カスケードの出力}]),$$

適切なパラメータ (通常は経験的観測から得られる) を用いると、系の MAPK カスケードが数値計算できる。一般的な挙動は基本的に初期基質濃度 $S(0)$ の増幅として記述でき、最終的にはシグナルが増強されて最終生成物の濃度 $[P]$ (最終時刻) が増える。

細胞シグナル伝達ネットワークにおいて MAPK カスケードが果たす有名な機能の一つは、細胞間シグナル伝達過程に対して増幅器の働きをすることである。しかし、シミュレーションを実施すると予想外の現象が観察される。その現象とは、フィードバック・メカニズムを埋め込んだ 4 層 MAPK カスケードにおいて固定点が発生することである [8]。シミュレーションによると、理論上は細胞内の中継過程にセカンドメッセンジャのシグナルをある一定値に維持することができる。

3.2 フィードバックを備えたパスウェイの固定点

シグナル伝達ネットワークには、分岐 [3] のよう

な非線形の動的特性が報告されている。シグナル伝達ネットワークが持つ計算・通信能力を研究するためには、情報フローが定量的に測定できるよう、細胞シグナルの制御メカニズムを明らかにすることが必要である。この枠組みは、細胞内のシグナル伝達ネットワークにヒントを得て設計される情報通信技術システムのアーキテクチャ設計と

パフォーマンス分析の基礎になる。この節では、文献[8]に報告されるように、シグナル伝達ネットワークの非線形現象を示す一例として固定点現象を取り上げる。

3.2.1 シミュレーションに用いるモデル

図5と図6に示すようにMAPKカスケードは多層構造であり、各層にはフィードバック・メカ

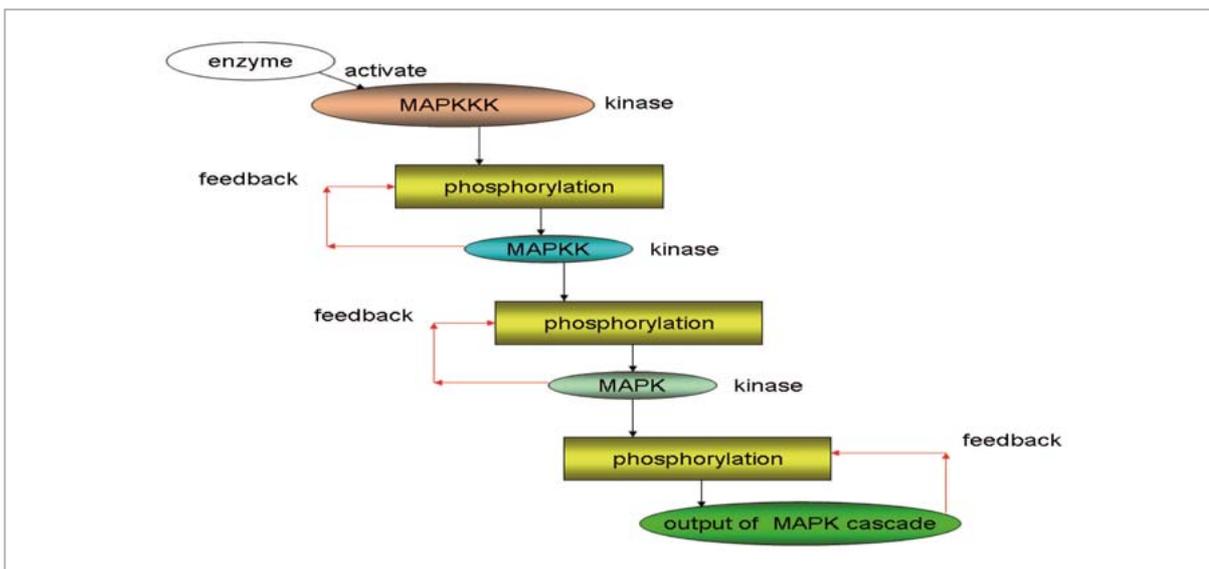


図5 フィードバックを備えた3層のMAPKカスケード

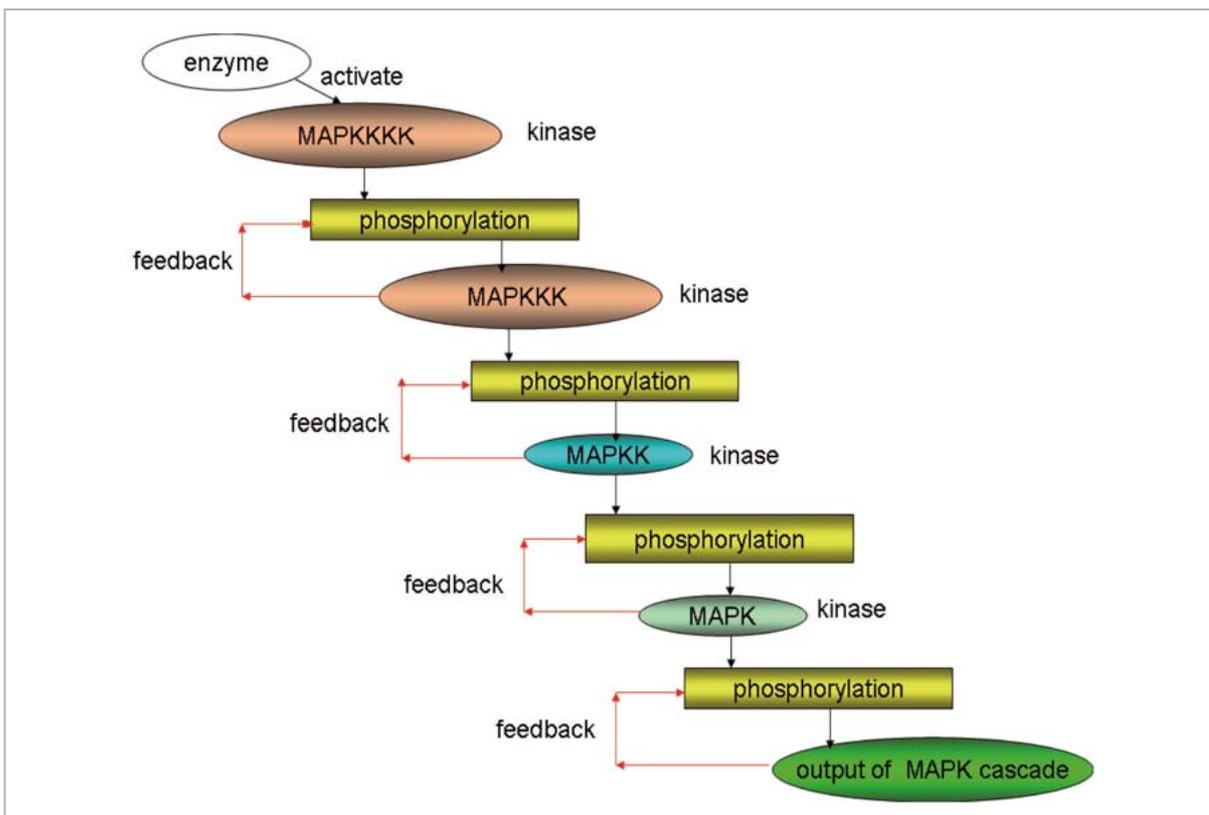


図6 フィードバックを備えた4層のMAPKカスケード

ニズムが埋め込まれている。

フィードバックがあるときの連立微分方程式は次のようになる。

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPKKK 層のリン酸化タンパク質}] = & -k_3 (\text{MAPKKK}) [\text{MAPKKKK} (0)] * \\ & [\text{MAPKKK}] / (k_m (\text{MAPKKK}) + [\text{MAPKKK}]) - \\ & \int [\text{MAPKK}] dt, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPKK 層のリン酸化タンパク質}] = & -k_3 (\text{MAPKK}) [\text{MAPKKK} (0)] * \\ & [\text{MAPKK}] / (k_m (\text{MAPKK}) + [\text{MAPKK}]) - \\ & \int [\text{MAPK}] dt, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPK 層のリン酸化タンパク質}] = & -k_3 (\text{MAPK}) [\text{MAPKK} (0)] * \\ & [\text{MAPK}] / (k_m (\text{MAPK}) + [\text{MAPK}]) - \\ & \int [\text{MAPK カスケードの出力}] dt, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPKKK}] = & k_3 (\text{MAPKKK}) [\text{MAPKKKK} (0)] * \\ & [\text{MAPKKK}] / (k_m (\text{MAPKKK}) + [\text{MAPKKK}]), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPKK}] = & k_3 (\text{MAPKK}) [\text{MAPKKK} (0)] * \\ & [\text{MAPKK}] / (k_m (\text{MAPKK}) + [\text{MAPKK}]), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPK}] = & k_3 (\text{MAPK}) [\text{MAPKK} (0)] * \\ & [\text{MAPK}] / (k_m (\text{MAPK}) + [\text{MAPK}]), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d/dt [\text{MAPK カスケードの出力}] = & k_3 (\text{MAPK カスケードの出力}) [\text{MAPK} (0)] * \\ & [\text{MAPK カスケードの出力}] / (k_m (\text{MAPK カスケードの出力}) + [\text{MAPK カスケードの出力}]), \end{aligned}$$

ただし、積分部分は初期時刻 0 から現在時刻 t について計算する。

3.2.2 シミュレーション

細胞間通信の基本過程が上記のモデルの生化学的枠組みにおいて非線形の動的挙動を示すことから、固定点現象のもと、ミカエリス-メンテンの速度論の中でどのようなパラメータが MAPK カスケードのシグナル伝達ネットワークの分子メカニズムによって使用されるのかを見いだすことが

できる。

以下のような条件を設定する。

- 酵素の初期濃度 = 0.45
- MAPKKKK、MAPKKK、MAPKK、MAPK 層において生成物は後続する MAPKKK、MAPKK、MAPK 層、さらには MAPK カスケード全体の最後の出力に対するキナーゼとして作用する。
- MAPK カスケードの各層において $k_m = 0.1$ かつ $k_3 = 0.01$
- パスウェイ状のすべてのユニットにおいて基質（リン酸化タンパク質）の初期濃度は 0.45 とする。
- ステップ/サンプル数は 10
- 生成物の初期濃度は 0.001

ここで、4 層タイプの MAPK カスケードのシミュレーションを実施する。

MAPK (x と表記) から MAPK カスケード全体のタンパク質 (y と表記) までのシグナル伝達過程を $y=f(x)$ とすると、以下の結果が得られた。

$$f(0.0001030) = 0.0001030$$

ここに、 $x=y=0.0001030$ である。

これは固定点に似た現象である。0.0001030 の値は、単調減少モードと固定点類似モードの相転移における重要点を決定する。

3.3 頑健性

パスウェイ・ネットワークのシステムレベルにおいて、パスウェイ・ネットワークの動的特性は細胞シグナル伝達メカニズムを理解する鍵となる。パスウェイ・ネットワークの動的特性の中で最も重要なものの一つが頑健性である。パスウェイ・ネットワークの頑健性を調べる手段は幾つかあるが、Mos-p MAPK カスケードの場合、安定性分析などは効率的な方法である。Mos-p はリン酸化状態にあるキナーゼ/タンパク質であり、Mos は脱リン酸化状態にある同じタンパク質である。

細胞は外乱に対して高い頑健性を備えている。Kitano^[9] が指摘するように、がんは細胞内の頑健性の一例である。細胞内のパスウェイ・ネットワークが頑健性を備えるのに対し、通信ネットワークは非常に脆弱である。例えば、インター

ネットの障害発生時には、いわば「アキレス踵」のような現象が発生する。このような違いが、パスイ・ネットワークにおける生物学的な頑健性に関する知識を、未来の情報ネットワークの構想に応用する上での調査をするために、パスイ・ネットワークに備わる生物学的な頑健性^[10]を定量的に記述することへと向かわせる動機付けを与えている。

前節までは、コンピュータ科学でよく用いられるグラフ構造について論じた。非線形ダイナミクスとして記述される細胞シグナル伝達過程の頑健性が、パスイ・ネットワークの「動的な」グラフ構造と密接に関係することは明らかである。一般に、パスイ・ネットワークの生化学反応を記述する微分方程式のパラメータは、グラフに対応するラベルとして定義できる。パスイ・ネットワークに対するグラフの頂点と辺は前節で定義している。こうしたテーマは「動的ネットワーク」と呼ばれる分野に属するが、これは非線形ダイナミクスとグラフ理論を融合したものである。本節では、非線形ダイナミクス系をパスイ・ネットワークのグラフに対応する行列形式で定義する。

私たちはこの仕組みをもとに、シグナリング・パスイ・ネットワークの頑健性メカニズムを定式化する。

3.3.1 基本概念

頑健性の概念を以下のように定義する。

頑健性の定義：

頑健性とは、多くの場合想定外である、環境外部の外乱を受けたときに、(通常は動的な)系が脆弱で不安定な状態から持続可能な(安定した)状態へ遷移することを、保証及び実現できるメカニズムをいう^[11]。

細胞内の細胞シグナル伝達メカニズムを記述するために、ある非線形系 W を定義する。

$$W(X, S, U, Y, Q)$$

ここに、

X : 系への入力

Y : 系からの出力

S : 系の状態

U : フィードバック

Q : パラメータ・ベクトルである。

系の記述は以下のように与えられる。

$$d/dt(X) = A X + B S$$

$$Y = C S$$

ここに、 A 、 B 、 C は行列である。

上記の変数はすべてベクトルである。

以下、頑健性の定義にあたっては系の状態のみを考える。そこで、以下の条件を満たす関数 $G(\cdot)$ によって頑健性を定義する。

$$S = G(S, E)$$

ここに、 E は系が受ける外乱である。

パスイの頑健性特性は、パスイ・ネットワークの複数の側面において表現される。安定性はこのうちの一つである。頑健性メカニズムが定常状態を与えるメカニズムであると解釈される場合、上記の定式化により、頑健性の記述に対して系の状態が使用できるようになる。対応するパスイ・ネットワークの頑健性をもたらすパスイ安定性について説明／解析する一例が、Mos-p MAPK パスイ^[12]である。このパスイでは、ある領域内にあるパスイ・ネットワークの状態遷移を記述するために「安定な定常状態」(SS と表記)という言葉が用いられる^[12]。Mos-p MAPK パスイは MAPK カスケードを含む。Huang ら^[13]が報告するように、MAPK カスケードの非線形の動的特性はリン酸化過程ごとに異なる。言い換えると、リン酸化濃度対時間の曲線は MAPK カスケードの層ごとに異なる。前節で示した MAPK カスケードの固定点を私たちが明らかにすれば、この現象の重要性は明らかである。

3.3.2 安定性解析：Mos-p MAPK パスイの例を用いた安定性の説明

細胞内において安定／不安定な定常状態間の遷移を示す Mos-p MAPK パスイが、文献^[12]に示されている。対応するモデルを定式化するためには、「ヒル係数」と「ヒルの式」が必要である。

ヒルの式は次式で与えられる。

$$\delta = ([L]^n) / (K_d + [L]^n) = [L]^n / (K_A^n + [L]^n),$$

ここに、

δ はリン酸化タンパク質の濃度、

$[L]$ はリガンド濃度、

K_d は平衡解離定数、

K_A は結合部位の半分を占めるリガンド濃度、

n は結合の協同性を表すヒル係数、

である。

協同性とは、基質と酵素を結合する生化学反応の程度を意味する。ここでのリガンドは他の分子と結合可能な酵素タンパク質である。Mos-p MAPK パスウェイでは Mos-p がリガンドである。

上記の係数 n は一般に n_{Hill} と表記される。

$n_{Hill} = 1$ のとき、これはミカエリス-メンテン式になる。これは、すでに結合しているリガンドの多寡に関係なく、結合が完全に独立している場合に対応する [11]。

$n_{Hill} > 1$ は、正の協同性の場合を示す。

$n_{Hill} < 1$ は、負の協同性の場合を示す。

ヒル係数は、生成物がリガンドに反応するときの非線形度を表す。

この係数によって SS 状態が定量的に記述できる。SS 状態になったとき、Mos-p の活性化度(濃度)は以下の形の固定点として定式化できる。

$$\text{Mos-p} = f(\text{Mos-p})$$

ここに、 $f(\cdot)$ は Mos-p MAPK カスケードのパスウェイを表す。

これは Mos-p の定常状態を示す。またこれは、Ferrell らによって報告された現象と一致する。

過感受性量子化をもとに、Mos-p MAPK パスウェイを二つの観点から詳しく見ることにする。

3.3.2.1 系の概要

系の入力タンパク質 Mos-p と malE-Mos、出力タンパク質 MAPK という系を考える。この系では MAPK に関する 2 種類のシグナルが関与する。活性化 MAPK (active MAPK) とリン酸化 MAPK (phos-MAPK と略記) である。

文献 [12] に記載される実験結果を参照すると、ミカエリス-メンテン式より、Mek の応答が Mos-p もしくは malE-Mos、または Mos-p と malE-Mos に対して単調であることが分かる。ま

た、Mos-p 及び malE-Mos から Mek に至る経路において分岐するパスウェイ・ネットワークにおいてフィードバックがないという条件の下では、active MAPK 又は phos-MAPK の応答は、系の入力である Mos-p もしくは malE-Mos、または Mos-p と malE-Mos に対して単調である。リン酸化効果は Mek、MAPK 及び Mos-p において観察できる。

このパスウェイ・ネットワークのグラフ表示を図 7 に示す。

ここで再び頑健性を考慮すると、このパスウェイ・ネットワークの頑健性を理解するためには、フィードバック (図 7 参照) 及び関係する非線形細胞シグナル伝達メカニズムが必要であることに気づく。

3.3.2.2 系の時間的動態のモデル化

ここでヒル係数を用いた公式を使い、細胞シグナル伝達の時間依存挙動を記述する。malE-Mos の時系列は下記であると仮定する。

$$d/dt [\text{malE-Mos}] = f_1([\text{malE-Mos}], \text{係数類})$$

ここで、 $f_1(\cdot)$ は単調減少関数の形を取る。これによって以下を得る。

$$\begin{aligned} & [\text{malE-Mos}] (n+1) - [\text{malE-Mos}] (n) \\ & = \text{係数} [\text{malE-Mos}] (t) \end{aligned}$$

これは数値計算に用いられる時間差分方程式である。

m 番目 (m : 整数) について、 $[\text{malE-Mos}]$ を 0 とすると次式を得る。

$$\begin{aligned} & [\text{active MAPK tot}] (m+1) \\ & = ([\text{Mos-p}] (m) + 1000)^H \\ & \quad / (EC50^H + ([\text{Mos-p}] (m) + 1000)^H) \end{aligned}$$

ここに、

H はヒル係数 $n_H = 5$

$EC50 = 20$ (nM)

$[\text{malE-Mos}] (t=0)$ は 1000 とした。

このとき、

$$[\text{Mos-p}] (m+2)$$

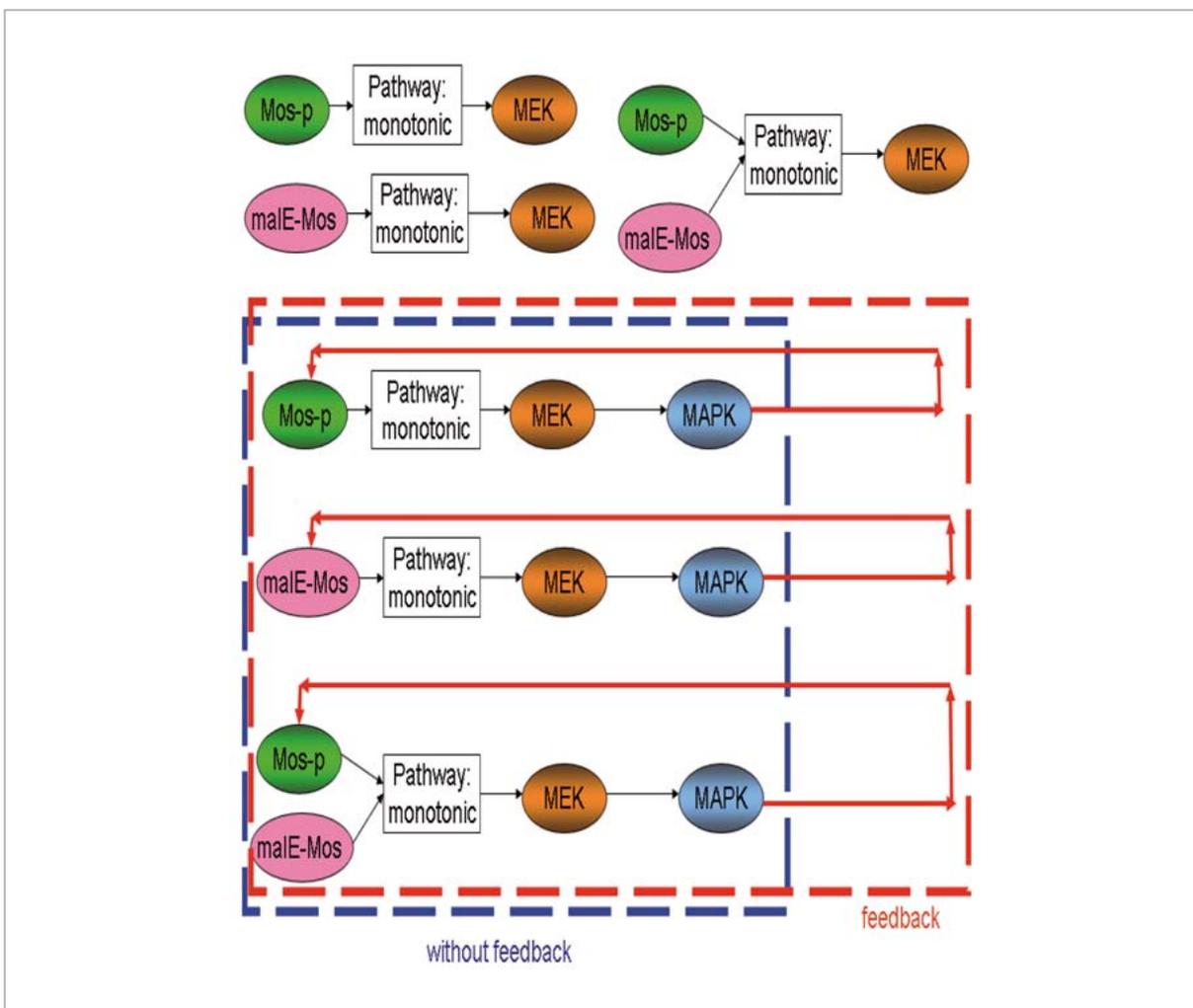


図7 フィードバックがない場合とある場合のカスケード

$$= 0.5 \cdot [\text{active MAPK}] (m+1)$$

$$= 0.5 \cdot [\text{MAPK (tot)}] ([\text{Mos-p}] (m) + 1000)^H$$

$$/ (EC50^H + ([\text{Mos-p}] (m) + 1000)^H)$$

ここで、 $[\text{Mos-p}] (m+3) = [\text{Mos-p}] (m+2) + [\text{Mos-p}] (m)$ を仮定する。Mos-p の時間基準を設定するにあたり、パスウェイを通過する初期時刻及び最終時刻に応じて時刻 $n+1$ を $m+3$ に、また n を m に対応させる。 $m+1$ と $m+2$ の時刻は系としてのパスウェイ・ネットワークの内部状態を表す。したがって以下を得る。

$$[\text{Mos-p}] (n+1) = 0.5 \cdot ([\text{Mos-p}] (n) + 1000)^H$$

$$/ (EC50^H + ([\text{Mos-p}] (n) + 1000)^H)$$

$$+ [\text{Mos-p}] (n)$$

Mos-p MAPK パスウェイから導かれる計算過

程は次のようになる。

$$[x (n+1)] - [x (n)] = 0.5 \cdot ([x (n)] + 1000)^5$$

$$/ (20^5 + ([x (n)] + 1000)^5) - [x (n)]$$

ここに、
 n は 0 以上の整数であり、
 $[x (0)]$ は 5 とした。

$$f ([x (t)]) = 0.5 \cdot (x (t) + 1000)^5$$

$$/ (20^5 + (x (t) + 1000)^5) - x (t)$$

とすると、

$$d/dt (x (t)) = x (t+1) - x (t) = f ([x (t)])$$

である。ここで、一般に次の関数を定義する。

$$d/dt(x(t)) = f(x(t))$$

ただし、[malE-Mos] は定数として取り扱う。

たとえ制御入力 [malE-Mos] が定数であっても、上記の系が依然として非線形であることは明らかである。

ここで、制御入力 [malE-Mos] の動的特性を考慮に入れると、次のようになる。

$$d/dt(x(t)) = 0.5 \cdot (x(t) + u(t))^5 / (20^5 + (x(t) + u(t))^5) - x(t)$$

ここに、 $x(t)$ は系の状態を表す Mos-p、 $u(t)$ は制御入力を表す [malE-Mos] を示す。

これは結合系であるため、系を効率的に制御するためには異なるシグナルを分離する必要がある。

系としてのパスウェイ・ネットワークの記述には通常、微分方程式が用いられる。系を次式で表すことにする。

$$d[X(t)]/dt = f(t, X(t), U(t)) \\ Y(t) = g(t, X(t))$$

ここに、 t は時間、 $U(t)$ は入力、 $X(t)$ は状態、 $Y(t)$ は出力である。

上記は、非線形系の場合を含む一般形式である。

上述した Mos-p MAPK パスウェイの例をもとに、フィードバックが埋め込まれたコントローラ中心の系として、細胞パスウェイ・ネットワークをモデル化する。アプリケーションにおいて具体的な対象を定式化するには様々な制約を課すことができる。例えば、下記のような行列形式の表現が可能である。

$$dX(t)/dt = A(t)X(t) + B(t)U(t) \\ Y(t) = C(t)X(t)$$

ここに、 $A(t)$ 、 $B(t)$ 及び $C(t)$ は行列である。

この例において変数は 1 次元であり、状態遷移間に非線形関係が存在する。したがって、

$$d/dt(x(t)) = f(x(t), u(t))$$

ここに、

$x(t) = [\text{Mos-p}]$: 状態

$u(t) = [\text{malE-Mos}]$: 制御入力

である。上式は Mos-p MAPK パスウェイの定常状態の下で成立する。

リン酸化のシグナル検出のための出力は次式で与えられる。

$$y(t) = \text{phos} \cdot [\text{MAPK}] = g(x(t), u(t))$$

ここに、

$$g(x(t), u(t)) = 0.5 \cdot (x(t) + u(t))^3 / (20^5 + (x(t) + u(t))^3)$$

である。ただし、Mos-p MAPK パスウェイは定常状態にあるとする。

パスウェイ系に関する上記の議論では、動的な系の頑健性を定式化するため、動的挙動に基づく表現を提示した。その契機となったのは、細胞のパスウェイ・ネットワークにおける生物学的な頑健性である。一方、これはフィードバックを埋め込んだ抽象的な動的系に向けて修正・拡張することができる。

4 細胞シグナリング・パスウェイに対する誤り訂正符号

動的特性を備えたパスウェイ・ネットワークによって、信頼できる情報処理をするためにはどうすればよいのか。細胞シグナリングを支える重要な要素の一つが、分子パスウェイの頑健性である。この枠組みでは、誤り訂正符号に似たメカニズムが重要な役割を果たす可能性がある。

4.1 分子通信から導かれる分子符号化

細胞情報科学において情報表現の基礎となるのが、図 8 に示すような可逆分子スイッチである。細胞内には以下に示す 2 種類の可逆分子スイッチが存在する。

リン酸化及び脱リン酸化による分子スイッチ：

シグナル伝達タンパク質のリン酸化状態を「1」、シグナル伝達タンパク質の脱リン酸化状態を「0」と定義する。リン酸化過程はキナーゼによって調節され、脱リン酸化過程はフォスファターゼによって調節される。

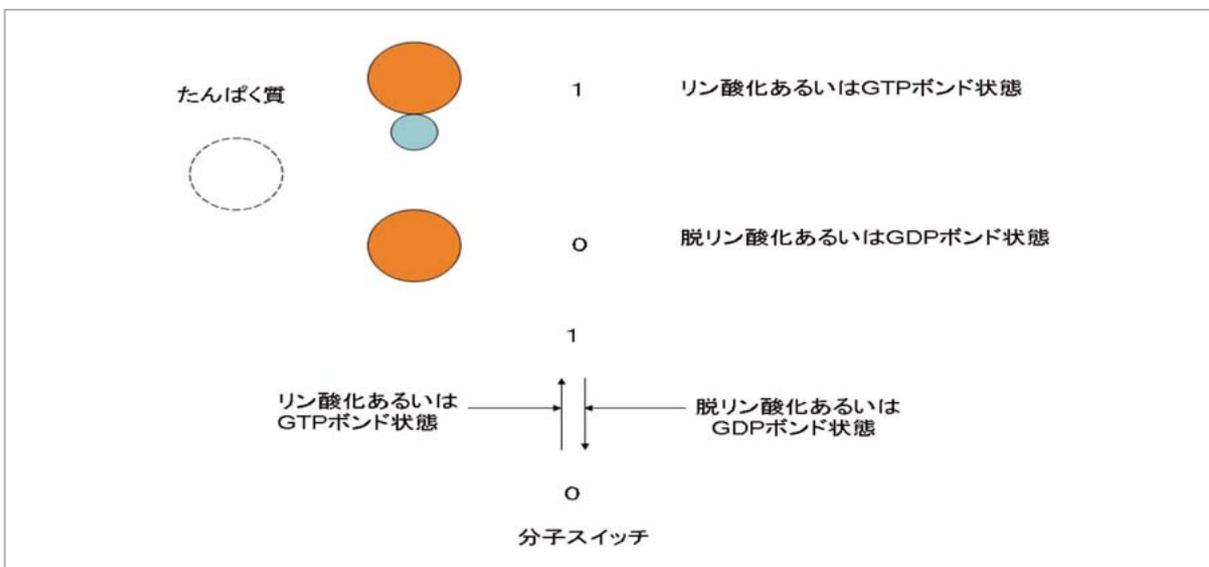


図8 2進コード(ビット)に対応する分子スイッチ

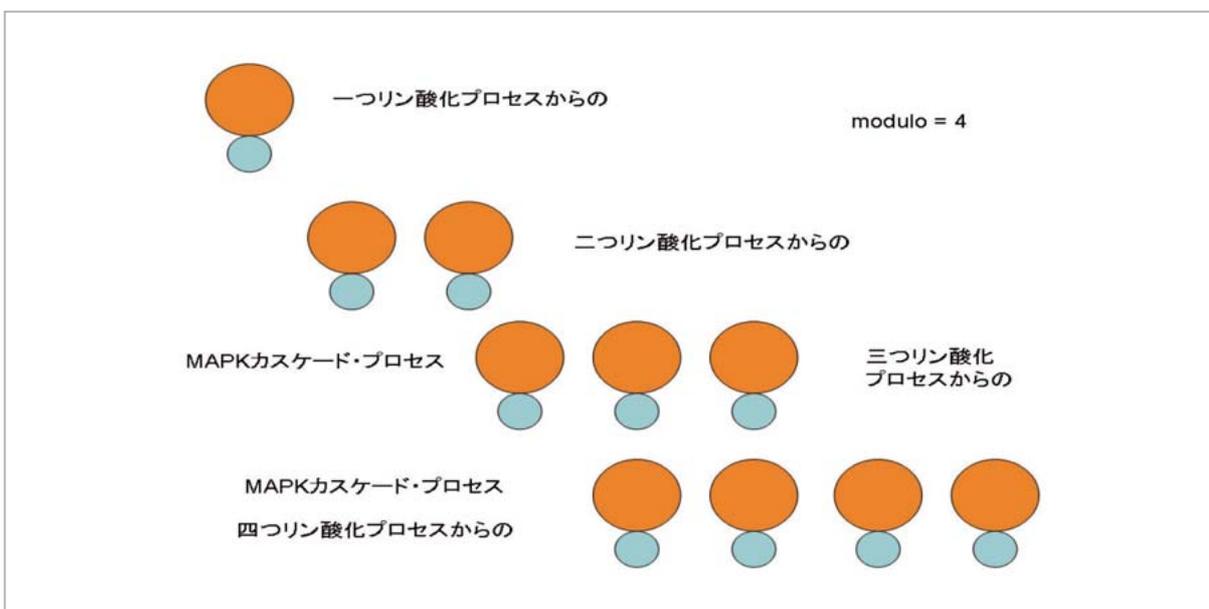


図9 MAPK カスケードによって生成される4つのビット

GTP 結合と GDP 結合によるスイッチ：

図8に示すように、いわゆる GEF 及び GEF パスウェイによって設定される GTP 結合状態の GTPase を「1」、いわゆる GAP 及び GAP パスウェイによって設定される GDP 結合状態の GTPase を「0」と定義する。

MAPK カスケードは複数のリン酸化過程から構成される。したがって複数の2進コードを生成できる。たとえば、4層のMAPKカスケードは四つのビットを生成できる(図9参照)。

上記の分子スイッチを使えば、シグナリング・パスウェイに対応するデータ構造の抽象化によ

て情報処理の数理モデルが構築できる。

上記の枠組みに関与するのはスイッチのみであり、誤り訂正符号に通常伴う、二重化は含まれない。誤り訂正符号が含まれるようにするには、得られるメカニズムは細胞通信に存在するメカニズムと両立することが必要になる。

4.2 パスウェイに対する LDPC 符号化

誤り訂正符号は数学的な仕組みであり、その設計に内在する考え方は、ランダム性の要素が含まれる生物学的メカニズムの進化方法とは異なっている。しかし、幸いなことに、数学的に確立され

ていながら、その設計にランダムな要素が付随する誤り訂正符号が存在する。その符号を LDPC (低密度パリティ検査符号) といい、理論上の最大値に極めて近い速度で情報を転送できるという意味において、驚くほど効率が高い。これらの符号は 1960 年に Gallager によって開発されたが、実用的でないと考えられたために長らく忘れ去られていた。MacKay によって再発見されたのは 1996 年である。皮肉にも LDPC 符号のランダム性は生物系の枠組みにおいて非常に魅力的であり、それゆえ以下においてももう少し詳しく取り上げる。

LDPC 符号は、分割グラフ $BG = \langle V, E \rangle$ によって定義される。ここに、頂点集合は $V = V_1 \cup V_2$ である。 V_1 はノードの順序集合であり、各ノードのラベルは 2 進数で表示される。そのため集合 V_1 は 2 進コードのワードを表す。 V_2 の集合においても各ノードのラベルは 2 進数で表示されるが、その値は、 E の辺によって V_2 のノードと接続される V_1 のノードのラベルの和のパリ

ティ値に等しい。

図 10 に示すように、最初に V_{12} を「1」、 V_{21} を「0」とすると、パリティ和は「0」になる。したがって V_{11} には「1」の値を与えるべきである。これが符号化スキームである。復号化は図 11 に示すようにこの逆になる。

ここで、情報伝達中に V_{11} が紛失されたとする。このとき V_{11} の値を復元するためには V_{12} と V_{21} の情報を使う必要がある。 V_{12} が「1」でパリティ和が「1」であるため、 V_{11} は「1」であると推定できる。

図 12 は、 V_1 (ラベル名は L_1) における 5 ビットの符号化処理を示している。既知ビットが「IF THEN」則の条件部に入れられ、未知ビットが同ルールの帰結部に入れられる。

V_1 内のノードは L_1 ユニットと呼ばれ、 V_2 内のノードは L_2 ユニットと呼ばれる。これは、両者が 2 部グラフの二つの頂点集合によって記述されることによる。

本稿の内容に従ったシグナル伝達モデルでは、

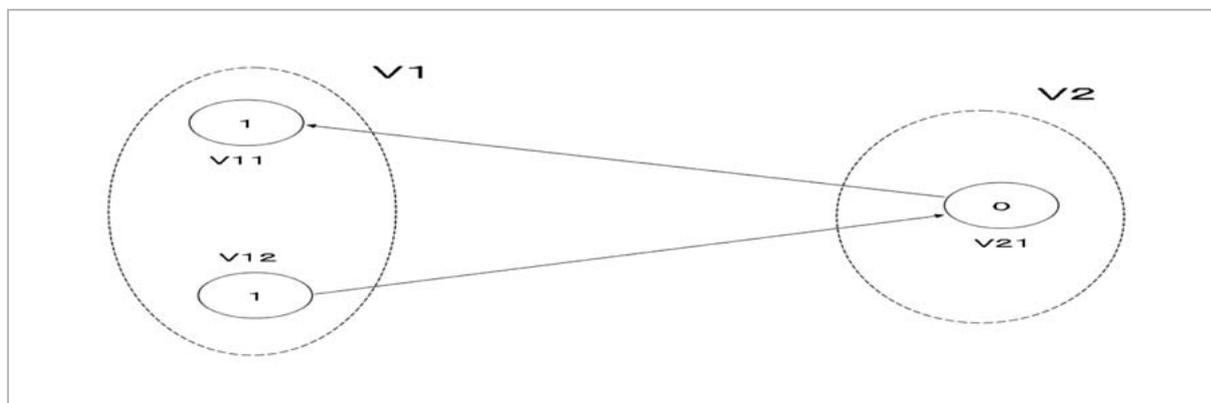


図10 LDPC 符号化の単純な例

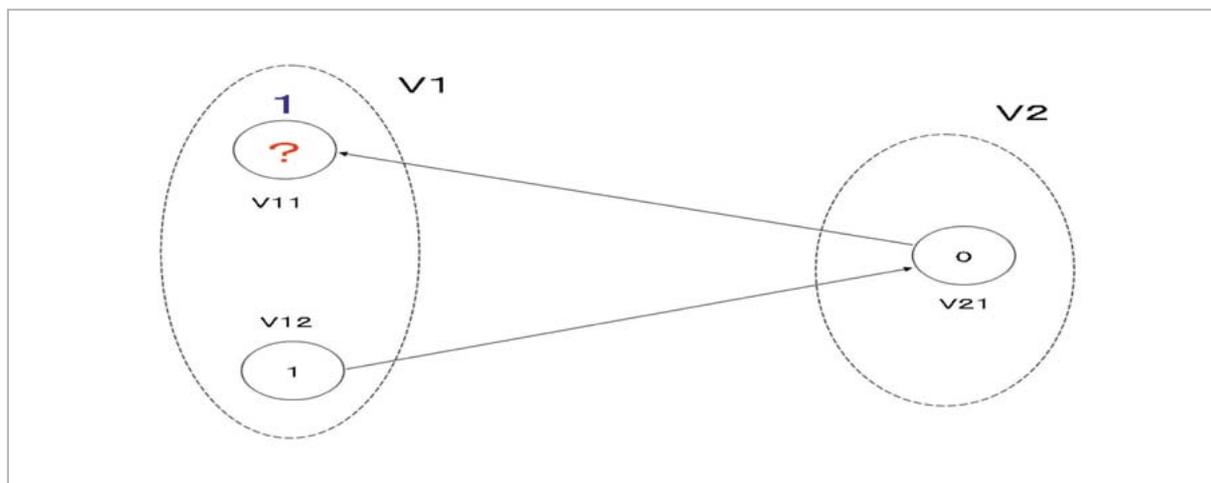


図11 誤り訂正 LDPC 符号の単純な例

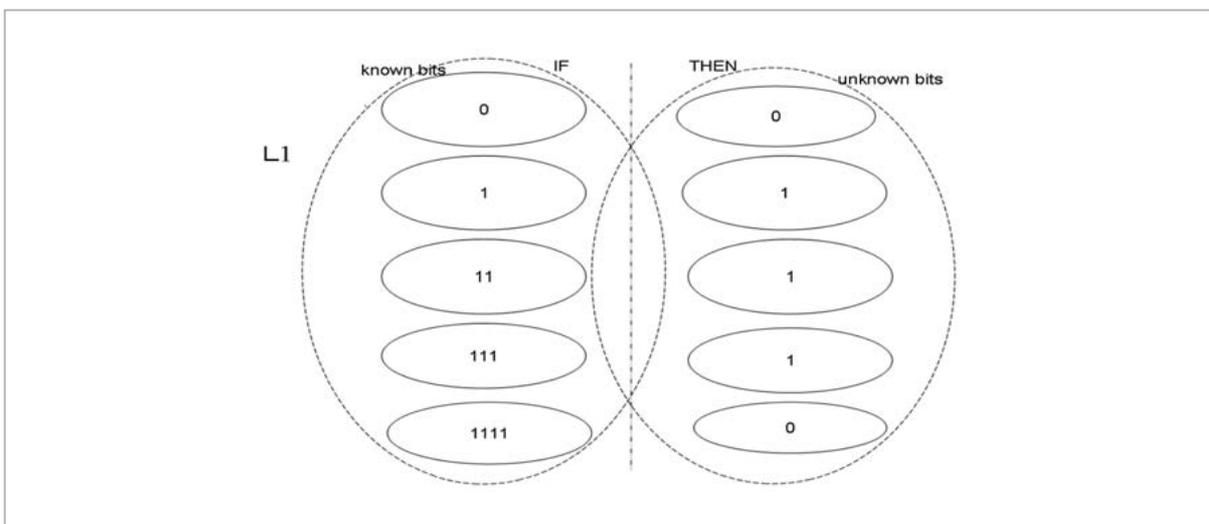


図12 ワードの生成則

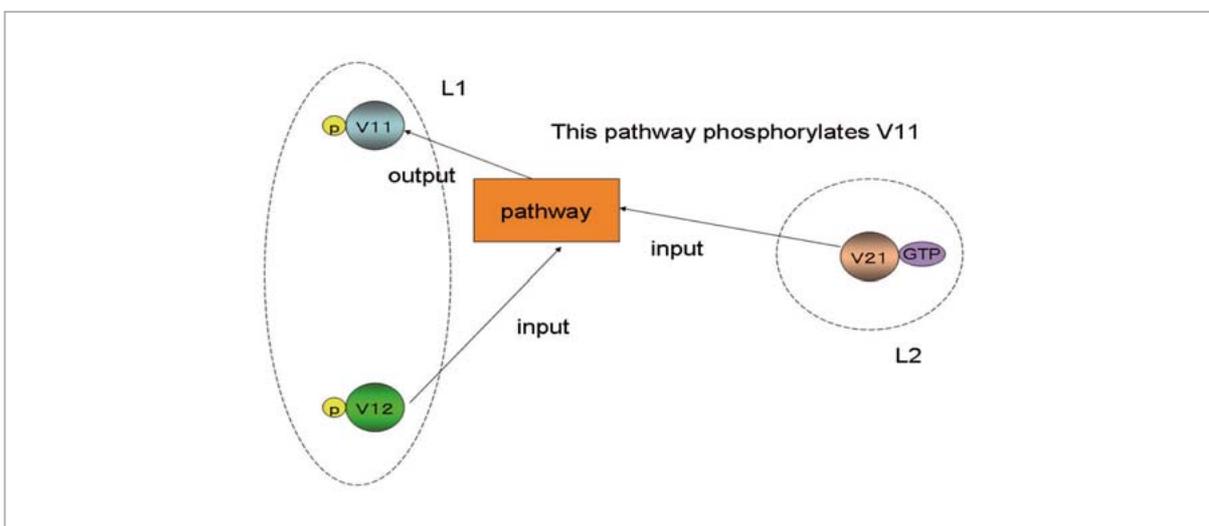


図13 図11のモデルに対応させたパスウェイのモデル

LDPCの生成に対応する2分割部分を図13のように設計することができる。リン酸化／脱リン酸化パスウェイ及びGEF／GAPパスウェイに対応する情報処理ユニットは、それぞれL₁ユニット及びL₂ユニットとして示される。

上図に示すように、LDPC符号を符号化する2部グラフはあるパスウェイからマッピングされるが、その入力はリン酸化状態にあるときはV₁₂であり、GTP結合状態にあるときはV₂₁である。また、その出力はリン酸化状態にあるときはV₁₁である。このパスウェイは、LDPC符号の符号化と復号化を表す図10と図11のグラフに対応する。

このようなモデルを用いれば、リン酸化パスウェイと脱リン酸化パスウェイがLDPC符号の形で符号化可能になる。これはシャノンの限界に近

づくことができる。これより派生する符号化／復号化モデルは双方向、対称、かつ「暗黙的に2進」である(すなわち、その2進形態はモデルのL₁ユニットのnビットについて定式化可能である)。これは、文献[14]に記載された、一方向で非対称(リン酸化／脱リン酸化からGTP結合／GDP結合状態へ)、かつ「明示的に2進」(すなわち、リン酸化／脱リン酸化メカニズムが符号zを直接符号化する)である旧モデルとは異なる。

5 むすび

本稿では、事実上、細胞スケールの通信システムとして振る舞う生物のパスウェイについて論じた。生物の通信システムの頑健性(ロバストネス)

によって、人間が築く通信システムを設計する上での重要なヒントが得られる。この文脈における重要概念は、並列性、適応性、そして構造の安定性である。本稿では LDPC 符号についても論じた。LDPC 符号はそのランダム性ゆえに、生物系の非構造化特性と多くの共通する特性を持つ。このことは、上記の重要概念を含む通信システムの実現にあたって、LDPC 符号が重要な研究対象であることを示唆している可能性がある。細胞シグナル

伝達ネットワークは、次世代通信システム設計上、多数のヒントを提供する。次世代通信システムは、現在のシステムより頑健性にすぐれ、容量が大きく、適応性が高いと予想され、一方では、文献[15]の「オーバーレイ・ネットワーク」のような、ユーザにとっては見るのが難しい、透明性・常備性を持つ通信システム環境を形成するものと考えられる。

参考文献

- 1 A. L. Barabasi and E. Bonabeau, "Scale-free Networks", Scientific American, Vol.288, No.5, pp.60-69, 2003.
- 2 R. Milo, et al., "Network Motifs: Simple Building Blocks of Complex Networks", Science, Vol.296, pp.910-913, 2002,
- 3 北野宏明, 東剛人, "システムバイオロジーと制御", システム制御情報学会誌「システム/制御/情報」, Vol.48, pp.104-111, 2004.
- 4 B. Alberts, et al., "The Molecular Biology of the Cell", Fourth Edition, New York: Garland Science, 2002.
- 5 Uri Alon, "An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits", Boca Raton: Chapman Hill/CRC, 2006.
- 6 KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <http://www.kegg.jp/>
- 7 B. N. Kholodenko, "Cell-signaling Dynamics in Time and Space", Nature Review Molecular Cell Biology, Vol.7, pp.165-176, 2006.
- 8 J. -Q. Liu, "On Quantitative Aspect of an Information Processing Model Inspired by Signaling Pathways in Cells : An Empirical Study", 情報処理学会研究報告, 2007-MPS-43, pp.21-24, 2007.
- 9 H. Kitano, "Cancer as a Robust System: Implications for Anticancer Therapy", Nature Reviews Cancer, Vol.4, pp.227-235, 2004
- 10 H. Kitano, "Biological Robustness", Nature Reviews Genetics, Vol.5, pp.826-837, 2004.
- 11 J. -Q. Liu and K. Leibnitz, "Modeling the Dynamics of Cellular Signaling for Communication Networks", In: Bio-inspired Computing and Communication Networks, Y. Xiao, F. Hu(Eds.), Boca Raton: Auerbach Publications/CRC Press, in press, 2008.
- 12 J. E. Ferrell Jr. and E. M. Machleder, "The Biochemical Basis of an All-or-none Cell Fate Switch in *Xenopus* Oocytes", Science, Vol.280, pp.895-898, 1998.
- 13 C. -Y. F. Huang and J. E. Ferrell Jr., "Ultrasensitivity in the Mitogen-activated Protein Kinase Cascade", Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol.93, pp.10078-10083, 1996.
- 14 J. -Q. Liu and K. Shimohara, "Biomolecular Computation for Bionanotechnology", Boston/London: Artech House, 2007.
- 15 Z. Li and P. Mohapatra, "QRON: Qos-aware Routing in Overlay Networks", IEEE Journal on Selected Areas in Communications, Vol.22, pp.29-40, 2004.



劉 健勤 (Jian-Qin Liu)
 未来 ICT 研究センター専攻研究員
 博士(情報学)・工学博士
 バイオインフォマティクス、ネット
 ワーク情報学、分子計算



Ferdinand Peper
 未来 ICT 研究センター主任研究員
 工学博士
 ナノ・コンピューティング、セルラー
 オートマトン、ノイズ