2ZD-1

webMathematicaによる生化学反応シミュレータの試作

末吉　智奈佐†　　仲　隆‡

九州産業大学情報科学研究科†　　九州産業大学情報科学部‡

1. はじめに

細胞内では，その生命維持と増殖のために様々な化学反応が進行している．これを生化学反応と呼ぶ．シミュレーション解析では，生化学反応の数理モデルを構築し，それを解析することにより，その動作原理や制御特性を解明することが目的である．数理モデルによる方法は，生化学実験では捕らえることが困難だった複雑な生化学反応の解析を可能にした．また，それを用いて，現象を予測することにより，生化学実験を効率よく進めることを可能にする．

数理モデルの構築およびそれを用いたシミュレーション解析には，解析対象である細胞生物学の知識だけではなく，解析手法として，プログラミング言語，微分方程式，情報理論などの様々な分野の知識が必要になる．本研究では，このような解析対象の知識はあるが解析手法に関する知識が十分でない学生や研究者が，数理モデルの構築やそれを用いたシミュレーション解析を行う際に必要となる原理や方法の理解を支援する目的で，生化学反応シミュレータを試作した．

細胞内で進行している生化学反応には細胞のエネルギー代謝を担う代謝系と，それを制御するシグナル伝達系がある． MAPKカスケードは，生物の進化において様々な種に保存されており，細胞の成長，増殖，分化，細胞死などの細胞の運命を決定する機構に共通する重要な生化学反応系であることが知られている[1]．また，様々な研究がなされており，その制御特性を始めとして多くの知見が集積されている．そこで，試作するシミュレータでは，このMAPKカスケードの数理モデルおよびそのシミュレーション解析を実装することにした．

生化学反応シミュレータは Web ページ上で動作する Web アプリケーションとして実現した．開発にはMathematicaとwebMathematicaを用いた[2,3]． Mathematicaは，数理モデルの構築やシミュレーション解析などの科学技術計算に適した数式処理・数値計算システムであり，プログラミング言語として利用することにより高度で洗練されたアプリケーションプログラムの構築も可能にする． webMathematica は，Mathematica と最新の Web サーバテクノロジーを統合することにより Web 上のインタラクティブな計算やデータの可視化を可能にしたシステムである．本研究では，Mathemathica 9.0.1，webMathemathica 3.2 を用いた．

2. MAPKカスケード

図１の上部左側に表示している図がシミュレーションの対象とした MAPK カスケードの反応スキームである[4]． MAPK カスケードは MAPKKK，MAPKK，および，MAPK の３つのタンパク質リン酸化酵素から構成される．それらが３つのステップでカスケード的に反応していく． 図では MAPKKK，MAPKK，MAPK をそれぞれ，m1，m2，m3 と略記している．m1p は，m1 が活性化したもので m2 のリン酸化酵素として働く．m2p は m2 がリン酸化されたものである．m2pp は m2 が二重リン酸化されたものであり，m3 のリン酸化酵素として働く．m3p および m3pp も同様である．n2 および n3 は，それぞれ，m2 および m3 の脱リン酸化酵素である．反応スキームの上部分にある si と sa から成る反応系は，MAPK カスケードの上位の複雑な反応機構を簡略化したものであり，m3pp から正と負のフィードバック制御もモデル化している．

3. 生化学反応シミュレータ

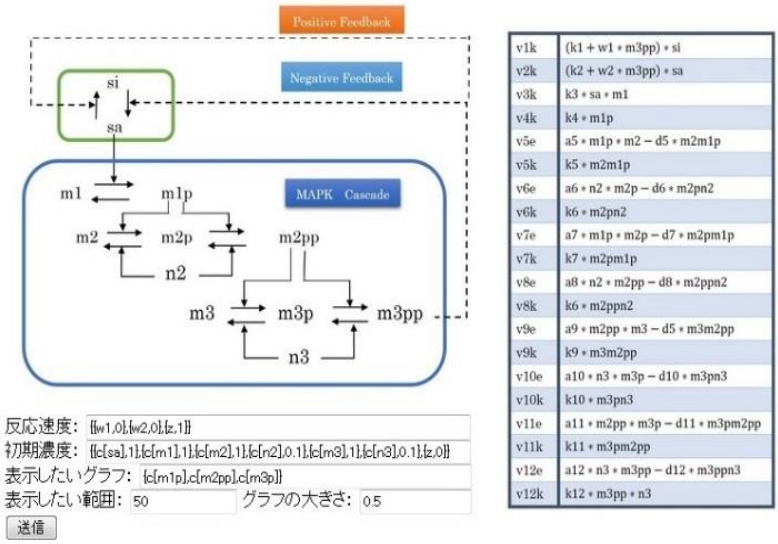
図１は試作した生化学反応シミュレータの画面である．初期画面は，左側上部の MAPK カスケードの反応スキームと，左側下部のシミュレーションに必要なパラメータの入力欄と，右側の反応スキームの各矢印に対応する反応の速度を表す反応速度式の表から構成される．それぞれ

On the development of biochemical reaction simulator with webMathematica

†Chinasa SUEYOSHI, Graduate School of Information Science, Kyushu Sangyo University, Fukuoka

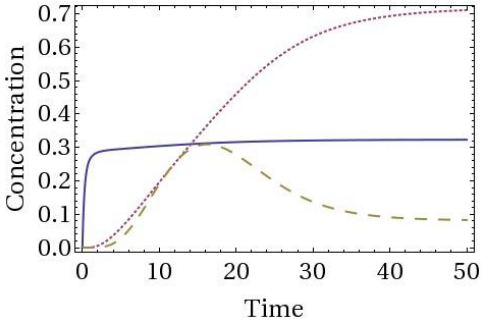
‡Takashi NAKA, Faculty of Information Science, Kyushu Sangyo University, Fukuoka

Copyright ©2014 Information Processing Society of Japan.
All Rights Reserved.



v1k	(k1 + w1 * m3pp) * si
v2k	(k2 + w2 * m3pp) * sa
v3k	k3 * sa * m1
v4k	k4 * m1p
v5e	a5 * m1p * m2 − d5 * m2m1p
v5k	k5 * m2m1p
v6e	a6 * n2 * m2p − d6 * m2pn2
v6k	k6 * m2pn2
v7e	a7 * m1p * m2p − d7 * m2pm1p
v7k	k7 * m2pm1p
v8e	a8 * n2 * m2pp − d8 * m2ppn2
v8k	k6 * m2ppn2
v9e	a9 * m2pp * m3 − d5 * m3m2pp
v9k	k9 * m3m2pp
v10e	a10 * n3 * m3p − d10 * m3pn3
v10k	k10 * m3pn3
v11e	a11 * m2pp * m3p − d11 * m3pm2pp
v11k	k11 * m3pm2pp
v12e	a12 * n3 * m3pp − d12 * m3ppn3
v12k	k12 * m3pp * n3

（a）初期画面



（b）シミュレーション結果

図１　生化学反応シミュレータ

の反応速度式は，タンパク質濃度と反応速度定数の積で表され，v1k などの v で始まるラベルで識別する．例えば，v3k は m1 が酵素 sa により m1p となる反応の反応速度式で，質量作用の法則に基づき反応速度定数 k3 と酵素濃度 sa と基質濃度 m1 の積で数式としてモデル化される．酵素反応の途中で生成される酵素基質複合体は，基質を表す記号に酵素を表す記号を連結した記号で表現している．反応スキームの矢印にマウスを近づけると，反応速度式のラベルをポップアップで表示する．タンパク質名にマウスを近づけると，そのタンパク質の変化速度を表す式を反応速度式ラベルの関係式で表示する．

反応速度の欄には，反応速度定数を { { w1, 0 }, { w2, 0 }, { z, 1 } } のように２重リストで設定する．この場合は w1，w2 の値は 0 に，他の値は全て 1 に設定せよという意味である．初期濃度の欄には，{ { c[sa], 1 }, { c[m1], 1 }, { c[m2], 1 }, { c[n2], 0.1 }, { c[m3], 1 }, { c[n3], 0.1 }, { z, 0 } }のように各化学種の初期濃度を設定する．この場合は sa, m1，m2，m3 は濃度 1 に，n2 と n3 は 0.1 に他の化学種は全て 0 に設定するという意味である．表示したいグラフの欄にはグラフ表示したい化学種のリストを設定する．表示したい範囲の欄とグラフの大きさには，それぞれ，グラフ横軸右端の時間とグラフの大きさを設定する．

必要なパラメータ値を設定し送信ボタンを押すと，図１右側に指定した化学種のシミュレーション結果が表示される．縦軸は最大濃度に関する相対濃度で横軸は反応時間である．図１のグラフでは実線が m1p，点線が m2pp，破線が m3p のシミュレーション結果である．

また，図には示していないが，振動などの典型的で興味深いシミュレーション結果を実現するパラメータ値を設定する機能と設定されたパラメータ値の一覧を表示する機能を実装する．

4. まとめ

本研究では，生化学反応系の数理モデル構築とそれを用いたシミュレーション解析の学習を支援する目的で，代表的なシグナル伝達系である MAPK カスケードのシミュレータを Mathematica と webMathematica を用いて Web アプリケーションとして試作した．シミュレータを用いて，典型的なダイナミクスの表示や，パラメータ値の影響を調べることができる．

参考文献

[1] Huang, C. F. and J. E. Ferrell, Jr.: Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade, PNAS, Vol.93, No.19, pp.10078-10083 (1996).

[2] Wolfram Research: mathemaica, http://www.wolfram.com/

[3] Wolfram Research: webMathemaica, http://www.wolfram.com/products/webmathematica

[4] Mai, Z. and H. Liu: Random parameter sampling of a generic three-tier MAPK cascade model reveals major factors affecting its versatile dynamics, PLoS One, Vol.8, No.1, e54441 (2013).

Copyright ©2014 Information Processing Society of Japan.
All Rights Reserved.