3ZC-02

細胞内シグナル伝達系の伝達特性学習用電子教科書の開発

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，特定の機能をもったタンパク質などの分子がそれぞれの役割を担い化学反応している．これを生化学反応と呼ぶ．細胞内で進行している生化学反応には，細胞内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．シグナル伝達系では，リン酸化や脱リン酸化反応などの基本反応が複雑にネットワーク状に結合し，大規模な反応系を構成している．これらの複雑な反応系の研究には，コンピュータを利用した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が不可欠である．数理モデルによる手法は，生化学実験では捉えることが困難だった複雑で大規模な生化学反応系を解析し，細胞内での情報伝達の伝達特性を研究することを可能にした．

生化学反応のシミュレーション解析には，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となる．また，解析対象である細胞生物学の知識も必要となる．本研究では，このような解析手法の知識はあるが解析対象に関する知識が十分でない学生や初学者による，細胞内シグナル伝達系，および，それを構成する基本反応系が情報を伝達するときに示す振る舞いの理解を支援する目的で，学習用電子教科書を開発した．

電子教科書は 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 *Mathematica CDF Player* を用いた[1,2]．*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．*Mathematica CDF (Computable Document Format)* は，計算可能ドキュメント形式のことであり，*Mathematica* で作成したドキュメントをブラウザで動作するインタラクティブなアプリケーションとして利用できるようにする．本研究では，*Mathematica* 10.0.1，*Mathematica CDF Player* 9.0.1 を用いた．

2. 細胞内シグナル伝達系

細胞が細胞外からの刺激に応答し，細胞内で起きている生化学反応を調節する機構を細胞内シグナル伝達系と呼ぶ．細胞内シグナル伝達系では，受容体タンパク質がシグナル分子を細胞膜表面で受け取り，代謝を調節する代謝酵素，遺伝子発現の変化を調節制御する遺伝子調節タンパクなどの標的タンパクへ情報というバトンをリレーしていく．標的タンパク質まで伝達された情報は，最終的に細胞分化，細胞分裂や細胞死を引き起す．

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いる重要な細胞内シグナル伝達系である[3]．シグナルを細胞膜から核へと伝えるこの反応系は，様々な研究がなされており，その制御特性に関して多くの知見が集積されている．MAPK カスケードは，MAPK，MAPKK および MAPKKK の 3 つのタンパク質のリン酸化・脱リン酸化サイクル反応系から構成されている．それらが 3 つのステップでカスケード的に情報を伝達していく．活性化した Ras タンパク質から MAPKKK がシグナルを受け取ることで反応系が動き出す．最終的に二重リン酸化され活性化した MAPK が，転写調節因子に働きかけることで，遺伝子発現パターンを変化させる．MAPK カスケードは，そのフィードバック構造やパラメータ値に応じて様々なダイナミクスや伝達特性を示す．負のフィードバックは，トランジェントや振動のダイナミクスを示す．正のフィードバックは，サステインドのダイナミクスを生じ，デジタル的な伝達特性を示す．また，デジタル的な応答の極端な場合として，双安定と呼ばれる特性を示すことがある．

Development of the electronic textbook for learning the transfer characteristics of cellular signaling systems

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

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

Copyright ©2015 Information Processing Society of Japan.
All Rights Reserved.

図 1 電子教科書のメイン画面

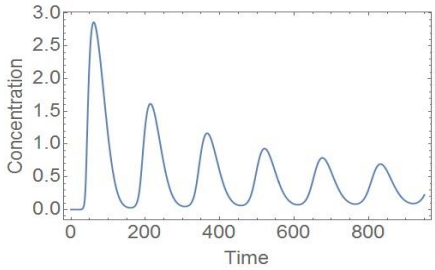

図 2 典型的な振動のダイナミクス

3. 電子教科書

図 1 は，開発した電子教科書のメイン画面である．上部分には，6 つの反応系を学習するためのメニュー，左側には，生化学反応に頻出する主要な専門用語などを説明するページとシミュレータの使用方法を説明するページへのリンクを置いている．6 つの反応系それぞれのページでは，反応物質の濃度の時間変化を示すダイナミクスのグラフと，入力化学種に対する出力化学種の定常状態関係のグラフをインタラクティブに表示することができ，学習者はそれを用いて学習する．

ダイナミクスのグラフでは，化学種の初期濃度，反応速度定数，反応時間とグラフに表示したい化学種の設定を行う．化学種の初期濃度，反応速度定数，反応時間の設定は，スライダーを左右に動かし，値を決定する．グラフに表示したい化学種の設定は，チェックボックスを用いて行う．チェックボックスにチェックが付いている場合は，その化学種のダイナミクスが表示される．図 2 にその例を示す．MAPK カスケードの学習画面では，サステインド，トランジェントなどの典型的なダイナミクスを，実際にスライダーを動かして再現することで学習の理解を深めることができる[4].

定常状態反応のグラフでは，化学種の総濃度，反応速度定数，入力化学種とその値の範囲，出力化学種の設定を行う．各種設定は，値を直接書き込むことにより行う．必要な設定を行い，

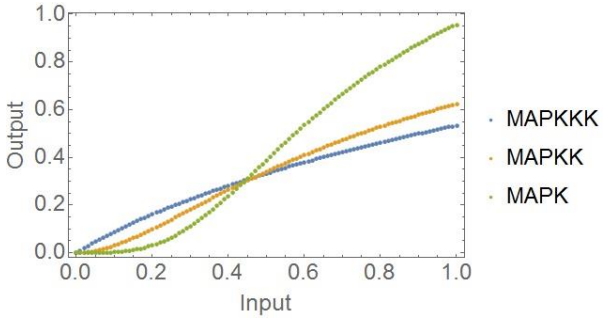

図 3 MAPK カスケードの伝達特性

送信ボタンを押すと，図 3 のような定常状態グラフが表示される．図 3 のグラフでは，MAPK カスケードの定常状態を例示している．横軸は入力化学種として設定した MAPK カスケードの上流に刺激を与える Ras の濃度，縦軸は出力化学種として設定した活性化状態の MAPKKK，MAPKK，MAPK の濃度である．学習者は，デジタル的あるいは双安定な伝達特性を実際に，再現することで理解を深めることができる．

4. まとめ

本研究では，細胞内シグナル伝達系におけるダイナミクスや伝達特性の学習を支援する目的で，結合反応やミカエリス・メンテン型酵素反応などの基本反応系や MAPK カスケードの学習を題材に，*Mathematica* と *Mathematica CDF* を用いて，電子教科書を開発した．インタラクティブな計算を可能にする *Mathematica CDF* でのシミュレーションを用いて，典型的なダイナミクスやダイナミクスへのパラメータ値の影響などを学習することができる．また，定常状態のグラフ表示機能により，シグナル伝達系の伝達特性を学習することが可能となる．

参考文献

[1] WolframResearch：Mathematica, http://www.wolfram.com/
[2] WolframResearch：Wolfram CDF Player, http://www.wolfram.com/cdf-player/
[3] 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).
[4] 末吉智奈佐，仲隆：webMathematica による生化学反応シミュレータの試作，情報処理学会第 77 回全国大会論文集，2ZD-1，pp4-573－4-574(2013).

Copyright ©2015 Information Processing Society of Japan.
All Rights Reserved.