キナーゼコンピューティングの理論からナノバイオインフォマティクスへの展開 I: クロストーク・メカニズムの探索

劉　健勤　下原勝憲
ATR ネットワーク情報学研究所
京都府「けいはんな学研都市」光台 2-2-2 〒619-0288

あらまし：細胞コミュニケーションのためのナノバイオモレウェアをめざして、細胞内のリン酸化酵素と脱リン酸化酵素を主とする信号分子の相互作用とそれらのネットワークによって調整される信号経路のクロストーク・メカニズムを探索する。

キーワード：キナーゼコンピューティング、バイオインフォマティクス、分子計算

Extending Theories of Kinase Computing to Nanobioinformatics I: Exploring Crosstalk Mechanism

Jian-Qin Liu　and　Katsunori Shimohara
ATR Network Informatics Laboratories
Hikaridai 2-2-2, “Keihanna Science City”, 619-0288, Kyoto, Japan

Abstract: Towards nanobiomoleware for cell communications, we are exploring the mechanism of crosstalk in signaling pathways regulated by the interactions of signaling molecules of phosphorylation and dephosphorylation of cells and their corresponding networks.

Keywords: Kinase computing, bioinformatics, molecular computing

1. はじめに

分子コンピューティングは、超高速、超小型、省エネルキーといった利点を有する未来型の計算パラダイムとして期待されている。我々は、ナノバイオサイエンスやナノテクノロジーによる新たなコンピューティングの可能性を拓くため、細胞の信号伝達メカニズムを計算機構として利用する“キナーゼコンピューティング”[1~4]の研究を進めている。

プロテオミクスの最近の進展を背景に、細胞のオートポイエーティックなコミュニケーション機構とバイオナノマシンとを融合することにより、通信、計算および制御を統合した汎用型なシステム生命情報処理技術の創出をめざしている。細胞信号伝達におけるクロストークなど未知のタンパク質間相互作用の解析や細胞サイズのナノ構造状態の制御など、創薬のための支援ツールの設計に資することを狙っている。

本稿では、第一報として、細胞内のリン酸化酵素と脱リン酸化酵素を主とする信号分子の相互作用とそれらのネットワークによって調整される信号経路のクロストーク・メカニズムの探索について報告する。

2. キナーゼコンピューティングの枠組み

新しい計算パラダイムとして既に提案した“キナーゼコンピューティング”では、細胞

内の Rho 族 GTP アーゼにより調整されるキナーゼ・脱リン酸酵素のパスウェイ構造に基づいて、入力も出力もリン酸化と脱リン酸化というタンパク質信号分子の結合により表現し、コンピューティングプロセスを構築する。図１にグラフ書き換えの理論モデル、図２に HPP（Hamilton Path Problem）問題の解決プロセスの例を示す。図１の(a) G1 から G2 へのグラフ書き換えは、 A と B を入力とし E と F を出力する計算プロセス(b)とみなせる。(b)のための書き換えルールが(c)であり、それに対応する(d) 0-type の文法を用いたストリング書き換えルールが存在する。図２も同様に(a)の HPP に対して(b)の答えを出すために、(c)の信号経路と、細胞内・細胞間コミュニケーション機構を利用する計算プロセス(d)を設計することとなる。

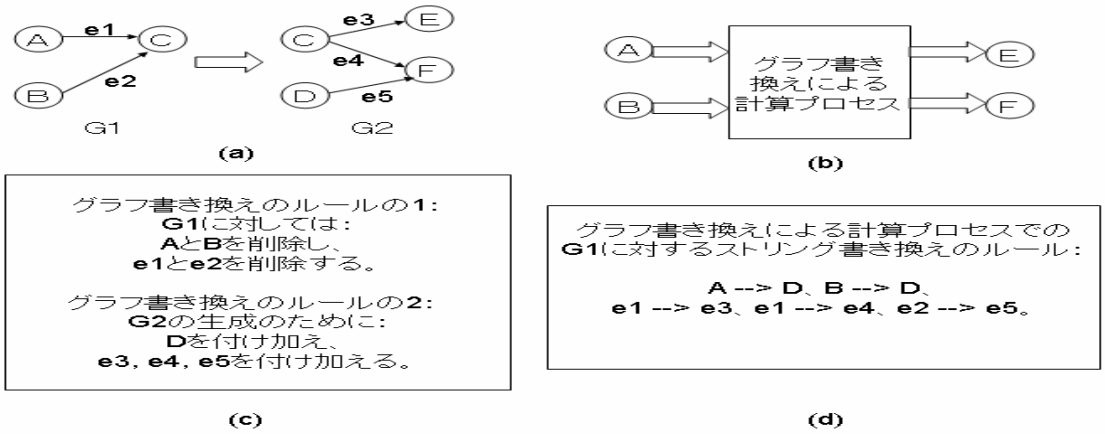

図１　書き換えの概念とそのプロセス

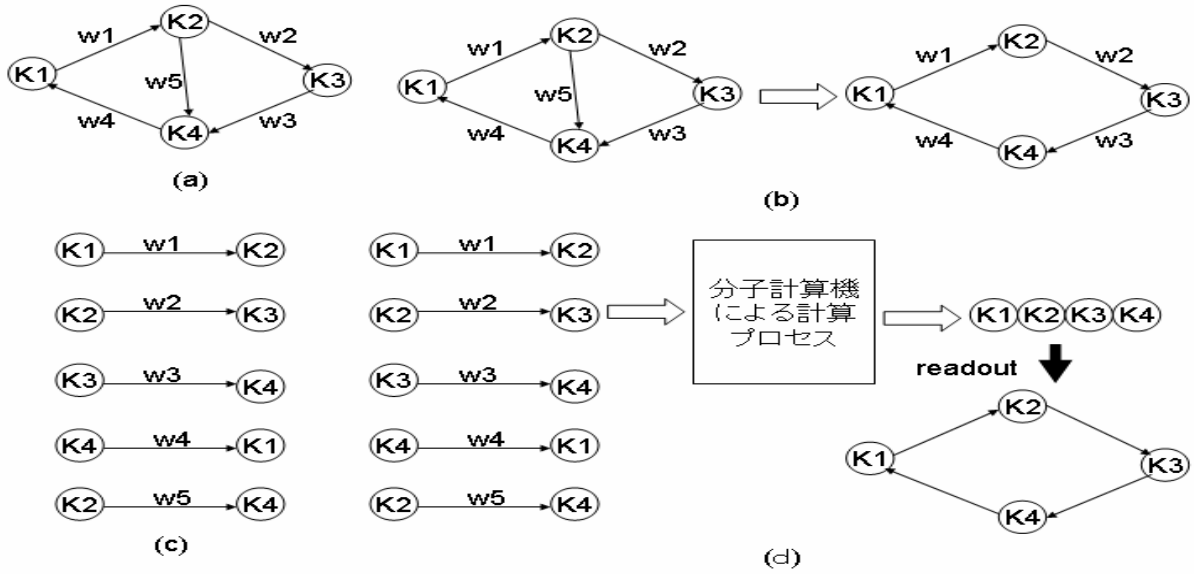

図２　ＨＰＰ問題の解決プロセス

現在、キナーゼコンピュータを大規模性かつ頑強性に優れた新たな超並列ナノバイオコンピューティングのパラダイムと位置付け、その実現性について検討している。分子レベルで実現可能な操作には、リン酸化－脱リン酸化操作、キナーゼ・脱リン酸酵素により調整される信号パスウェイのクロストークや連鎖などの相互作用、および免疫蛍光分析による読み出しなどがある。細胞培養の栄養条件下でこの自律的な細胞計算プロセスを維持し、Rho 族 GTP アーゼによってキナーゼと脱リン酸酵素の相互作用を適応的に制御することができる。

キナーゼコンピュータのアーキテクチャを用いて 3-SAT ベンチマーク問題を解くとき、必要となる調整空間（キナーゼ或いは脱リン酸酵素の数）の複雑度は、n を 3-SAT の可変数として O(n)であり、時間複雑度は O(1)である。分子生物学において発見されたキナーゼの総数は 2000 位であり、そのうち脱リン酸化酵素数は 1000 位である。それらキナーゼや脱リン酸化酵素による細胞内コミュニケーションに関わる Rho 族 GTP アーゼによって、複雑性の高い問題の高速解法が実現できる。高速性のほか、規模拡張性、自律性、頑強性、プログラマビリティ、可制御性、同期性、安定性、可実現性、エラーフリーなどの利点を有する。

3. キナーゼ・ネットワークの設計への展開

キナーゼ・ネットワーキング（図３参照）への展開として、(1) Rho 族 GTP アーゼによる分子計算の同期や安定性を確保した上で、MDCK（Madin—Darby Canine Kidney）上皮細胞におけるクロストーク・パスウェイを試行的に構築しながら、キナーゼと脱リン酸化酵素の相互作用による細胞コミュニケーションのクロストークの創発メカニズムを解明する。さらに細胞内の複数種の受容体と相互作用するオートポイエーティック・コミュニケーションの調整機構を設計する。(2) ある種のプロテオムの配列に対する Rho 族 GTP アーゼのキナーゼ・ネットワッキングによって、種を超えたタンパク質間相互作用であるインターローグ(interlog)、遺伝子間相互作用を取り入れたトランスクリプトーム(transcriptome)を統合したタンパク質インタラクトーム(interactome)ネットワークの構築をめざす。

4. おわりに

本報告では、細胞内での Rho 族 GTP アーゼによりリン酸化酵素と非リン酸化酵素の信号分子の相互作用[5]を制御するメカニズムを利用した、信号伝達ネットワーク[6]のクロストーク・メカニズムの探索について述べた。今後はキナーゼ・ネットワーキングのシミュレーションおよび低コスト化が可能なシロイヌナズナ(Arabidopsis thaliana)を用いたキナーゼコンピュータの設計を進めていく。

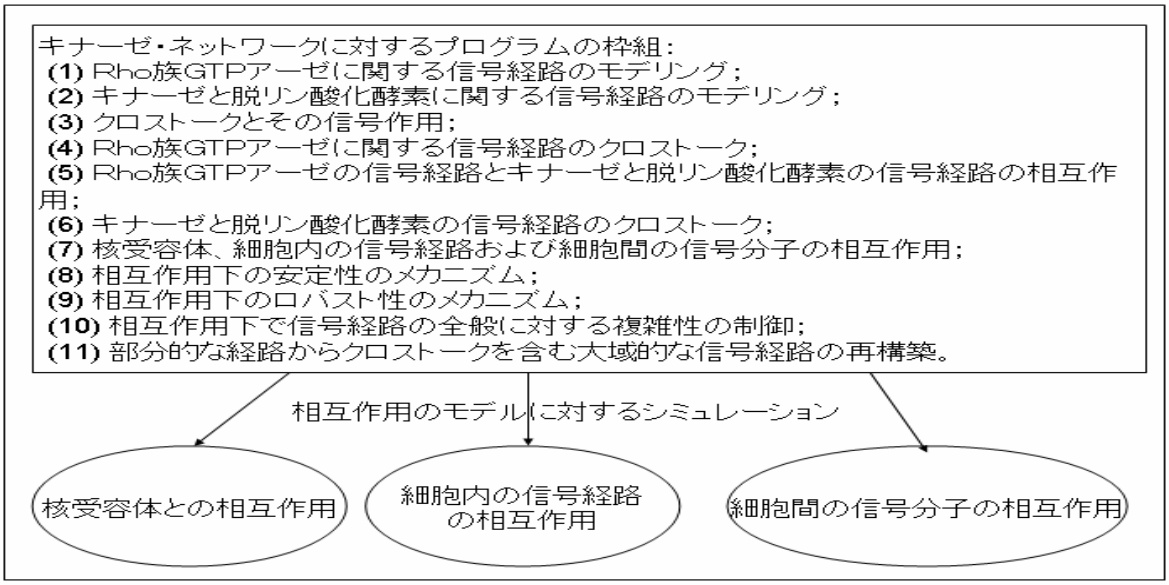

図３　キナーゼ・ネットワーキングの提案

謝辞：本研究は、独立行政法人情報通信研究機構の研究委託「人間情報コミュニケーションの研究開発」により実施したものである。貝淵宏三教授、黒田真也博士、天野睦紀博士、神沼二真教授、Prof. Su-Shing Chen からのご助言に感謝する。

(主要な)参考文献：

1. Jian-Qin Liu and Katsunori Shimohara, A biomolecular computing method based on Rho family GTPases,　IEEE Transactions on Nanobioscience, 2 (2), June 2003, pp. 58 -62.
2. Jian-Qin Liu and Katsunori Shimohara, Signaling-pathway-based molecular computing for efficient 3-SAT problem solving, Journal of Information Sciences, 161(3/4), April 2004, pp.121-137.
3. Jian-Qin Liu and Katsunori Shimohara, On ladders' complexity mechanism and quantitative regulation of scalable molecular computers by Rho family GTPases, Proceedings of the 2nd IEEE Conference on Nanotechnology, (26-28 Aug. 2002, Washington DC, USA), pp. 329-332.
4. Jian-Qin Liu and Katsunori Shimohara, Biomolecular computing by encoding of regulated phosphorylation-dephosphorylation and logic of kinase-phosphatase in cells, in: Junghuei Chen and John Reif (Eds.), DNA Computing (9th International Workshop on DNA Based Computers, DNA9, Madison, WI, USA, June 2003, Revised Papers) LNCS 2943, Springer-Verlag, Berlin Heldelberg, 2004; pp.213-218.
5. Kozo Kaibuchi, Shinya Kuroda, Mutsuki Amano, Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells, Annu. Rev. Biochem. 68 (1999) 459–486.
6. Tsuguchika Kaminuma, Pathways and networks of nuclear receptors and modeling of syndrome X, Chem-Bio Informatics Journal, Vol. 3, No. 3, 2003, pp.130-156.