

情報ネットワーク学に見る細胞シグナル伝達とTCP輻輳制御の情報処理メカニズムの比較

劉 健勤[†] ライプニッツ 賢治^{††} 村田 正幸^{††}

[†] 独立行政法人 情報通信研究機構 神戸研究所 未来ICT研究センター バイオICTグループ
〒 651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡 588-2

^{††} 大阪大学 大学院情報科学研究科 情報ネットワーク学専攻 先進ネットワークアーキテクチャ講座
〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-5

概要: 細胞シグナル伝達の分子メカニズムは細胞コミュニケーションにおける情報ネットワークの役割を担っている。本稿では、情報ネットワーク学によって、細胞シグナル伝達とTCP輻輳制御における情報処理メカニズムを比較する。

キーワード: 情報ネットワーク学、細胞シグナル伝達、複雑性科学

Comparison of the Information Processing Mechanisms in Cellular Signal Transduction and TCP Congestion Control from the Viewpoint of Information Networking

Jian-Qin LIU[†], Kenji LEIBNITZ^{††}, and Masayuki MURATA^{††}

[†] National Institute of Information and Communications Technology (NICT)
Kobe Advanced ICT Research Center (KARC), Biological ICT Group
588-2, Iwaoka, Iwaoka-cho, Nishi-ku, Kobe, Hyogo, 651-2492 Japan

^{††} Osaka University, Graduate School of Information Science and Technology
Department of Information Networking, Advanced Network Architecture Laboratory
1-5 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871 Japan

Abstract: Considering the role of molecular mechanism of cellular signal transduction as information networking for cell communication, the information processing mechanisms of cellular signal transduction and TCP congestion control are compared by the method of information networking.

Keywords: Information networking, cellular signal transduction, complexity science.

1 まえがき

本研究は細胞をモデル化した生命システムの情報ネットワーク・メカニズムの解明を目指している。特にロバスト性の観点から、生命システムの情報ネットワークがどのような優れた特徴・性能を持っているのか。情報学の立場からこの性能を支持するメカニズムは一体何なのだろうか。そして、どのような形でこれに学んで斬新な情報ネットワークの

構造を創るのか。これらの問題を解決することを期待している。上記のテーマに取り込む、自然に学ぶネットワークングの研究の第一報として、本稿では、情報ネットワーク学によって、細胞シグナル伝達とTCP輻輳制御における情報処理メカニズムを比較する。次章では現象論での考察と数学のモデル化二つの観点からこの比較を議論している。

2 現象論での考察

2.1 周期信号の特徴

TCP(*Transmission Control Protocol*)の輻輳ウィンドウ・サイズ(*Congestion Window Size, cwnd*)は次第に増加し、ピークに達した後、下がるという特徴がある [1]。図1にRTT(*round trip time*)に対する輻輳ウィンドウ・サイズ *cwnd* のダイナミクスを示す。SSTHRESHはSS(*slow start*)の閾値である。これに似た信号は細胞シグナル伝達系の中に幾つか存在するが、一番ふさわしいものは酵母周期におけるCDK (*cyclin-dependent kinase*)・cyclin パスウェイの *cyclin* 信号 [2] である。Cyclin・CDKに関する理論は(2001年ノーベル賞受賞者) Leland H. Hartwell & Tim Hunt & Sir Paul M. Nurse の研究において注目されてきた。Cyclinは細胞分裂の重要な特徴信号であり、これは細胞の増殖機能にとっても重要な役割を果たしている。

出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) と分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) におけるパスウェイ構造に関しては多くの研究がなされているが、汎用的な全体像(ゲノム全配列に対するパスウェイ・ネットワーク)はまだないままの状態が続いている。既に知られているパスウェイの集合(例えばKEGG [3])からいくつの対象を選択して組み合わせのパターンを作り、そこから特定の状況下で生体の機能に対する反応を調べる方法が主流であり、システム生物学的な方法論に属する。

文献 [4] に提案された理論に基づいて、次の式を得る:

$$\frac{d}{dt}[Cln2] = 0.05 [SBF] mass - 0.1 [Cln2] \quad (1)$$

ここで、*cln2*は *cyclin* の一種である。*mass*は細胞の質量であり、パルス関数として仮定される。[.]は濃度を示す。[SBF]はシグモイド関数である。

式(1)より、図2のような *Cln2* の周期信号が得られる。*Cyclin* の一種である *Cln2* [2]は、細胞分裂に伴って図2に示される曲線のように変化し、TCPの *cwnd* の時間ダイナミクスと傾向が一致する。勿論、これらの信号は情報学で定義可能である。

その時間変化の類似性から、*Cln2* 濃度は輻輳ウィンドウ・サイズ *w(t)* に相当すると考えられるが、TCP RenoのFR(*Fast recovery*)やCA(*Congestion avoidance*) [1]のようなプロセスはほとんど存在しない。これは細胞の自己制御に関する優れた能力を示しており、新たなTCP制御方案の設計のヒントとなる。なお、シグナル伝達の教科書では細胞周期の *cyclin* 信号は三角形で図示されることがあるので、振動として設定してもよい。

TCPと細胞周期の共通点に基づいて次の概念を抽出できる:

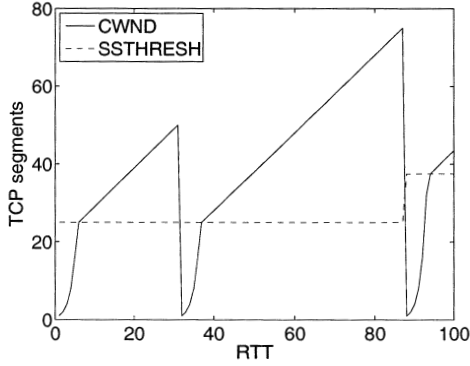


図 1: TCP ダイナミクス

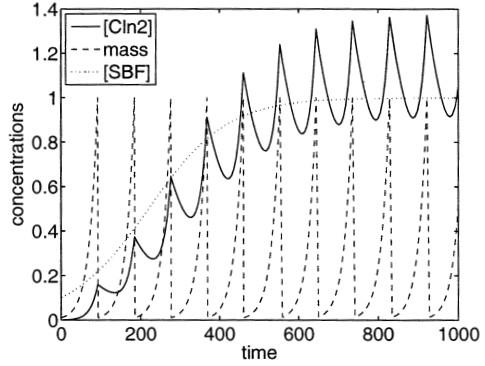


図 2: [Cln] ダイナミクス

TCP の $w(t)$ 対応 *cyclin* (すなわち *Cln2*)

TCP の $q(t)$ 対応 *MPF*

ここで、 $q(t)$ は遅延 (*queueing delay*) である。なお、*MPF* は分裂酵母 *cdc2* と *cyclin* から構成された化合物であるので、これは生化学的に個体の *cdc2* や *cyclin* と異なる。

2.2 ダイナミクスとロバスト性

文献 [2, 4, 5] などに紹介された研究によって細胞周期シグナル伝達パスウェイのロバスト性が指摘され、実験生物学と計算生物学でも検証された。細胞周期シグナル伝達パスウェイ・ネットワークに学ぶことにより新しい通信ネットワークが創り出されることが期待できる。[2, 4] の理論によって、*Cyclin*(*Cln2*) は次式のように表記される：

$$\frac{d}{dt}[\text{cyclin}] = h(\text{cyclin}, \text{SBF}, \text{mass}, K) \quad (2)$$

ここで、 $K = \{k'_{s,n2}, k''_{s,n2}, k_{d,n2}\}$ 、 $h(\cdot)$ は関数である。この変数の数値が一定範囲で変化するときシステム全体の性能が保持できる。これはロバスト性が有ることを意味している。上式だけでなく、システム全体に関与した生体分子の方程式はたくさんあり、上式が存在する条件は細胞周期におけるシグナル伝達パスウェイ・ネットワーク全体の存在性になるはずだ。

Morohashi らの論文 [6] では、次の式が与えられている：

$$\frac{d}{dt}[\text{cyclin}] = g(\text{cyclin}, \text{MPF}), \quad (3)$$

ここで、 $g(\cdot)$ は関数である [6]。MPF による *cyclin* の反応曲線は TCP の *cwnd* の時間変化とよく似ている。MPF には三つの状態がある：

MPF の低い水準 対 TCP に SS(*Slow start*) + CA(1),
 MPF の高い水準 対 TCP に CA(2),
 MPF の振動 対 TCP に逆フィルタで処理された FR。

このパスウェイの解析のためには、システム生物学の原理に従って、システム生物学的な方法論を導入することが必要である。(1) と (2) のパスウェイを融合すると、次式が導出される：

$$\frac{d}{dt}[\text{cyclin}] = f([\text{cyclin}], [\text{MPF}], [\text{RBF}], \text{mass}, K) \quad (4)$$

ここで、 $f(\cdot)$ は、非線形関数であり、 K は定数の集合を示す。自然に学ぶ情報ネットワークの立場から、 RBF は通路に関する計測を連想させる。因子 mass は、次の式で示される：

$$\frac{d}{dt}\text{mass} = \mu \text{mass} \quad (5)$$

ここで、 μ は定数である。この特性は K とともにダイナミクスのヒントとなる。生物ネットワークのモデルにおける信号処理のメカニズムは、従来の TCP 制御のものより膨大である。したがって、 MPF と対応する $q(t)$ の制御における課題を調べるが必要になると考えられる。

パスウェイ系では、 cyclin を入力として、 MPF を出力とする、制御メカニズムについて、次のように考えられている：

1. フィードバックがない場合には、 MPF が cyclin に対する単調性を持つ。
2. フィードバックがある場合には、 MPF が cyclin に対して非線形に反応する。
3. Morohashi らの論文 [6]Fig.3(b) のモデルを導入する場合には、 cyclin の存在に関わらず、細胞の減数分裂 (*Meiosis*)II 期間中に、MAPK (*Mitogen-activating Protein Kinase*) パスウェイの活性によって cyclin が定数になる。パスウェイにおけるこのような制御は $q(t)$ の制御方式として有効であると考えられる。

すなわち、TCP の $dq(t)/dt = v(w(t), q(t))$ (v は関数である) へ、上記のような生物のパスウェイ制御に学ぶ機構を導入することは現実的である。

3 酵母分裂周期のシグナル伝達から導き出される周期信号の定式化

3.1 一般論での $Cln2$ 中心のパスウェイの定式化

細胞周期におけるシグナル・パスウェイのロバスト性は、これに対するパスウェイ・ネットワーク構造の安定性に起因するため、 cyclin 信号 $Cln2$ に着目し、次の式を得る [4]：

$$\frac{d}{dt}[Cln2] = (k_1 [SBF]) \text{mass} - k_2 [Cln2] \quad (6)$$

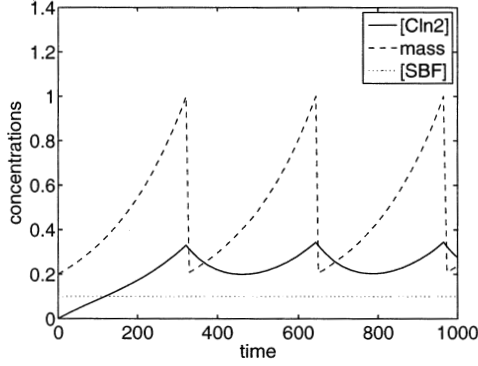


図 3: $[SBF]$ を定数としたときの $[Cln2]$ と $mass$

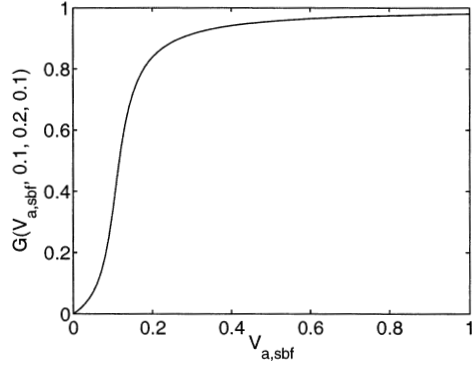


図 4: Goldbeter-Koshland 関数

ここで $k_1 = 0.05$, $k_2 = 0.005$, $dmass/dt = k_3 mass$, $mass$ に関する定数 $k_3 = 0.005$, $[SBF]$ は 0.1 の定数であり、細胞通常状態 (細胞分裂を行わない時) の因子 $mass_0 = 0.2$ である。

$[SBF]$ を定数と設定したときの $[Cln2]$ と $mass$ の変化を図 3 に示す。 $[SBF]$ の計算のため、次式を用いた：

$$[SBF] = G(V_{a,sbf}, k'_{i,sbf} + k''_{i,sbf} [Clb2], J_{a,sbf}, J_{i,sbf}) \quad (7)$$

ここで $G(V_a, V_i, J_a, J_i)$ は the Goldbeter-Koshland 関数と呼ばれ、次式で与えられる：

$$V_{a,sbf} = k_{a,sbf} ([Cln2] + e_{sbf,n3} ([Cln3]^* + [Bck2]) + e_{sbf,b5} [Clb5]) \quad (8)$$

ここで、 $V_i = 0.1$, $J_a = 0.2$, $J_i = 0.1$ の時の Goldbeter-Koshland 関数を図 4 に示す。

3.2 Cln2 パスウェイにもとづく条件付き準 TCP の定式化

文献 [4] にしたがって、細胞周期中の $[Cln3]$ と $[Bck2]$ を定数として処理し、 $[Cln5]$ を $T_i(t)$ に比例する関数 $[Cln5] = C_T T_i(t)$ 、 $[Clb2]$ をランダム $q_i(t)$ 変数として設定する。

$$[Clb5] = C_T T_i(t) \quad (\text{比例関数}), \quad [Clb2] = q_i(t), \quad [Cln2] = w_i(t)$$

とする。そして、

$$G(w_i(t), q_i(t), C_T T_i(t)) = \frac{a_1 w_i(t) + a_2 T_i(t) + a_3}{a_4 w_i(t) + a_5 q_i(t) + a_6 T_i(t) + a_7 - \phi(w_i(t), q_i(t), T_i(t))} \quad (9)$$

ここで、

$$\phi(w_i(t), q_i(t), T_i(t)) = \sqrt{w_i(t) (b_1 w_i(t) + b_3 T_i(t) + b_4 q_i(t) + b_6) + b_2 T_i(t)^2 + b_5 q_i(t) T_i(t) + b_7 q_i(t) + b_8} \quad (10)$$

$a_j (j = 1, 2, \dots, 7)$ と $b_j (j = 1, 2, \dots, 8)$ は定数である。

$w_i(t)$ に対して、

$$\frac{d}{dt} w_i(t) = \frac{k_1 \exp(k_3 t) (a_1 w_i(t) + a_2 T_i(t) + a_3)}{a_4 w_i(t) + a_5 q_i(t) + a_6 T_i(t) + a_7 - \phi(w_i(t), q_i(t), T_i(t))} - k_2 w_i(t) \quad (11)$$

式(11)を整理して、次の式を得る：

$$\frac{d}{dt} w_i(t) = \frac{k_G \exp(\mu t) (d_1 w_i(t) + d_2 T_i(t) + d_3)}{c_1 w_i(t) + c_2 q_i(t) + c_3 T_i(t) - \psi(w_i(t), q_i(t), T_i(t))} - k_2 w_i(t) \quad (12)$$

ここで、

$$\psi = \sqrt{w_i(t) (s_1 w_i(t) + s_2 q_i(t) + s_3 T_i(t) + s_7) + s_4 T_i(t)^2 + s_5 T_i(t) q_i(t) + s_6 q_i(t) + s_8} \quad (13)$$

$d_k, c_k, s_j (k = 1, \dots, 3, j = 1, \dots, 8)$ は定数である。

この式では、 ψ を Taylor 級数展開しており、ここから式(12)を参照し、文献 [7] の表 1 の FAST、Reno、HSTCP および STCP の TCP 輻輳ウィンドウ・サイズ $w(t)$ の方程式を考慮して、次のマスター方程式を導出する：

$$\frac{d}{dt} w_i(t) = \kappa_i(t) \left(1 - \frac{q_i(t)}{u_i(t)} \right) + \phi_i(t) \quad \text{マスター方程式} \quad (14)$$

$$\kappa_i(t) = k_0 \exp(\mu t) \quad (15)$$

$$u_i(t) = \frac{k_4}{\sum_{l_1} k_{l_1} w_i(t)^{l_1} + \sum_{l_2} k_{l_2} q_i(t)^{l_2} + \sum_{l_3} k_{l_3} T_i(t)^{l_3}} \quad (16)$$

$$\phi_i(t) = \frac{k_5 k_0 \exp(\mu t) \zeta_i(t)}{\sum_{m_1} k_{m_1} w_i(t)^{m_1} + \sum_{m_2} k_{m_2} q_i(t)^{m_2} + \sum_{m_3} k_{m_3} T_i(t)^{m_3}} \quad (17)$$

ここで、

$$\zeta_i(t) = \left(\frac{k_6}{\sum_{z_1} k_{z_1} w_i(t)^{z_1} + \sum_{z_2} k_{z_2} q_i(t)^{z_2} + \sum_{z_3} k_{z_3} T_i(t)^{z_3}} \right)^{-1} \quad (18)$$

整数 $l_j, m_j, z_j \in (-\infty, +\infty)$ 、 $j = 1, 2, 3$ 、 k_r 、 $r = 0, 4, 5, 6$ は定数である。

TCP の一般式 [7] を参考に、

$$\frac{d}{dt} w_i(t) = \kappa_i(t) \left(1 - \frac{q_i(t)}{u_i(t)} \right) \quad (19)$$

ここで、 $q_i(t)$ はエンド・ツー・エンド損失確率 (*end-to-end loss probability*) あるいは遅延 (*queuing delay*) である。

$$\kappa_i(t) = \kappa_i(w_i(t), T_i(t)) \quad \text{と} \quad u_i(t) = u_i(w_i(t), T_i(t)) \quad (20)$$

について、FAST、Reno、HSTCP、STCP について具体的な関数を導出できる。

(19) で、条件 $\kappa_i(t) = u_i(t)$ が満足されれば、システムは平衡点に至る。(14) の場合には非線形は強くなった。マスター方程式で平衡点に対して安定性を解析すると、制御器の DOF (*degree of freedom*) が増えるはずであり、制御の性能向上が期待できる。

4 結語

$Cln2$ を中心としたパスウェイ・ネットワークの定式化を通じて、準 TCP 定式化およびマスター方程式を導出した。TCP [8–11] を応用の対象として、ロバスト性 [12] を考察するため、最適性理論の手法による平衡点分析を行うことが次の目標である。今後も、自然から工学へという理念のもとに、自然に学んだ新しい通信ネットワーク [13–15] の創出に取り組む。

参考文献

- [1] Zhang, H., Liu, M., Vukadinović, V. and Trajkobić, L.: Modeling TCP/RED: A Dynamical Approach, in Kocarev, L. and Vattay, G. eds., *Complex Dynamics in Communication Networks*, pp. 251–278, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2005).
- [2] http://mpf.biol.vt.edu/research/budding-yeast_model/pp/.
- [3] <http://www.kegg.jp>.
- [4] Chen, K. C., Calzone, L., Csikasz-Nagy, A., Cross, F. R., Novak, B. and Tyson, J. J.: Integrative Analysis of Cell Cycle Control in Budding Yeast, *Mol. Biol. Cell*, Vol. 15, pp. 3841–3862 (2004).
- [5] 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).
- [6] Morohashi, M., Winn, A., Borisuk, M., Bolouri, H., Doyle, J. and Kitano, H.: Robustness as a Measure of Plausibility in Models of Biochemical Networks, *J. Theor. Biol.*, Vol. 216, pp. 19–30 (2002).
- [7] Wei, D. X., Jin, C., Low, S. H. and Hedge, S.: FAST TCP: Motivation, Architecture, Algorithms, Performance, *IEEE/ACM Trans. Netw.*, Vol. 14, No. 6, pp. 1246–1259 (2006).

- [8] 児玉瑞穂, 山根木果奈, 長谷川剛, 村田正幸: インライン計測に基づく TCP 輻輳制御方式の実ネットワークにおける性能評価, Technical Report CQ2007-3, 電子情報通信学会技術研究報告 (2007).
- [9] Kodama, M., Hasegawa, G. and Murata, M.: Implementation experiments of TCP symbiosis: bio-inspired mechanisms for internet congestion control, in *IEEE 2008 International Communication Quality and Reliability Workshop (CQR 2008)* (2008).
- [10] Maruyama, J., Hasegawa, G. and Murata, M.: Protection mechanisms for well-behaved TCP flows from tampered-TCP at edge routers, in *16th International Conference on Computer Communications and Networks (ICCCN 2007)*, Honolulu, HI (2007).
- [11] Tomioka, T., Hasegawa, G. and Murata, M.: Router buffer re-sizing for short-lived TCP flows, in *2007 International Symposium on Performance Evaluation of Computer and Telecommunication Systems (SPECTS 2007)*, San Diego, CA (2007).
- [12] Parhami, B. and Rakov, M. A.: Performance, Algorithmic, and Robustness Attributes of Perfect Difference Networks, *IEEE Trans. Parallel Distrib. Syst.*, Vol. 16, No. 8, pp. 725–736 (2005).
- [13] Leibnitz, K., Wakamiya, N. and Murata, M.: Biologically-Inspired Self-Adaptive Multi-Path Routing in Overlay Networks, *Commun. ACM*, Vol. 49, No. 3, pp. 62–67 (2006).
- [14] 西尾章治郎, 村田正幸: 生体に学ぶ情報システム構築技術, 電子情報通信学会誌「学会 90 周年記念特集号」, Vol. 90, No. 5, pp. 363–369 (2007).
- [15] Liu, J.-Q. and Leibnitz, K.: Modeling the Dynamics of Cellular Signaling for Communication Networks, in Xiao, Y. and Hu, F. eds., *Bio-inspired Computing and Communication Networks*, Auerbach Publications, CRC Press (2008).