

(様式 1-2)

提出日：2020 年 4 月 27 日

2019 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		細胞内シグナル伝達系の制御ネットワークによる定式化と安定性解析	
研究代表者	氏名	仲 隆	
	所属機関名・部局名	九州産業大学・理工学部	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		<input type="radio"/>	共同研究員
		<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題
		<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
		<input type="radio"/>	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		岡田真里子	
<p>酵素反応系の定常状態における系の安定性やダイナミクスを解析するための数理モデルとしてミカエリスメンテン型反応機構およびその近似であるミカエリス近似式が広く使われている。ミカエリス近似式の使用が妥当であるために満たすべき条件として、基質大過剰や迅速平衡がある。基質大過剰の仮定は代謝系では許容できるかもしれないが、同じたんぱく質が同時に基質と酵素の両方の役割を担うシグナル伝達系では許容できない可能性がある。本研究ではシグナル伝達系を、酵素の活性化・不活性化のサイクル反応系をノード、相互の制御関係をアークとする制御ネットワークとして定式化し、2ノード、すなわち、2酵素からなる相互制御系に対して、その安定性にミカエリス近似式が与える影響を解析し、その使用の妥当性を検証した。</p> <p>2ノードの制御ネットワークは定常状態では、それぞれのノードの酵素の活性化と不活性化の最大反応速度の比やミカエリス定数など計6つのパラメータを持つ。本研究では計算コストを削減する目的で、その内の4つのミカエリス定数については共通の値を用い、全部で1000個のパラメータ値をランダムに生成し、生じる安定な平衡点の数を求めた。生じる安定性は、単安定、双安定、3安定、振動の4種であり、これらを定量的に評価するために、雑音耐性を用いた。例えば双安定についてであれば、双安定になったパラメータ値の組の個数の総組合せ数(1000)に対する比である。この場合、雑音耐性が高いほど、その制御構造は双安定になり易いことを意味する。</p> <p>ミカエリス近似式を用いた場合と近似をせず質量作用の法則のみで数理モデルを構築した場合の雑音耐性を10種の制御構造を持つ制御ネットワークに関して比較した。その結果、ミカエリス近似式を用いた数理モデルは双安定、3安定、および、振動の雑音耐性を大きく推定してしまう可能性があることが示唆された。この傾向はどの制御構造に関しても同様にみられた。この影響は小さなミカエリス定数の場合に顕著であった。また、大きなミカエリス定数の場合には、ほぼ同じ程度の雑音耐性が推定された。すなわち、定常状態の性質を解析する際も系を構成する酵素のミカエリス定数の値によってはミカエリス近似式の利用は好ましくない可能性があることが示された。</p>			