

シグナル伝達経路間のクロストークによる情報的機能の可能性

山本知幸

北陸先端科学技術大学院大学 知識科学研究科

e-mail: t-yama@jaist.ac.jp

1 はじめに

生物は化学反応によって必要なプロセスを実行している。生物はモデル化の難しい対象であり、その表れの一つとして連続量と離散量で記述した方がいい場合が、混在している。とくにシグナル伝達系ではその問題は顕著である。MAPK カスケードの研究 [1] に代表される all-or-none cell fate は連続入力に離散的に出力されているという例の代表的なものである。しかし、シグナル伝達系の上流から下流まで全てが離散システムとして記述できるのであれば、計算機的な表現で離散システムとしての理解が進んでいるはずである。MAPK カスケードはたまたまうまく記述できたデジタル的挙動をするユニットなのかもしれない。

全てを連続量で記述しようとする試みは、たとえばシステム・バイオロジー的な研究に見いだされる (例えば [2][3])。これらの研究は、巨大な常微分方程式系でシグナル伝達経路の一つである EGF 経路を記述するのに成功しているが、しかし、これではシステムが大きすぎ、何が重要なかがよくわからなくなっている。人間が何かを理解しようとするのにも、ある程度の離散的な状態が見えてこないという問題もある。シグナル伝達系の機能は情報を核などに伝達することであり、その意味でデジタル的挙動をする部分を含んでいるはずである。また、単なる配線ではなく、なんらかの (状況判断などの) 情報処理をしていると考えられるので、「情報的機能」を考えることは可能である。シグナルが情報に変化する役割を、これら経路のネットワークが担っていると考ええる。

もちろん、ロジックゲートのようなものをつくるのは簡単であり、化学的に計算機を実現することも可能であろう。例として、NAND ゲートを appendix C に示した。

しかし、問題を複雑にしているのは、ノイズとシグナル伝達系のクロストークである。特に後者は、それぞれ独立に機能を果たしていると思われがちな異なる経路間に相互作用があるというもので、入出力の一対一対応を壊している。このため、デジタル計算機的なメタファーでは、非常に想像しにくい対象となってしまう。経路に「間違い」があっても動く、という性質は単に冗長性という言葉では表せないと考える。むしろ、様々な経路が競合し合い、対立の果てになんらかの情報的機能が実現されると考える。

メカニズム自体が想像しにくいに加えて、ノイズの問題がある。細胞に「入力」される情報物質は非常に数が少ないためにノイズが無視できないはずである。単にノイズを除去すれば良いというのであれば、ノイズを何らかの形でフィルタリングしてしまえばそれで済むはずである。しかし、Leibler らの実験 [4] では、ショウジョウバエの体節形成に

において、目的の体節よりも大きい分散をもつ大きなノイズをも「除去」して正確な位置決めをしているということが示された。連続性と離散性の狭間にこの問題を解く鍵があるように思えてならないが、とにかくモデルを作ることによって概念を形成しなくてはならない。

本研究では、連続力学系である、Micaelis-Menten 的微分方程式により記述されたシグナル伝達系の一部である MAPK カスケードのモデルに、クロストークを加えてネットワークを構成した。計算機シミュレーションを行い、とくにノイズに対する応答性を調べた。ノイズが大きい条件下で、クロストークのあるネットワークで、いかなる情報的機能が可能かを考察した。現段階では、ノイズの除去と検出の2点であるが、まずノイズを切り口として、今後より複雑なネットワークの論理構造を考えるのに役立てたい。

2 MAPK カスケード

シグナル伝達系の中流部には MAPK カスケードという経路があり、これは多くのシグナル経路、および多くの生物種に共通している。

MAPK カスケードのモデルは、下に示した常微分方程式により記述される。ネットワークの図は図 1 に、変数の対応は表 1 に示した。本稿では、このモデルをユニットとして扱う。複数のユニットを相互作用させネットワークを構成し、その振る舞いを調べた。MAPK カスケードの機能としては情報の増幅、閾値によるスイッチ作用、ノイズの抑制ということがいわれている。情報の増幅は、入力分子(ここでは最上段のリン酸化を触媒する酵素)と出力分子(2重リン酸化された MAPK)の数の比が非常に大きいことを、またスイッチ作用は入力-応答関係が閾値的に急に立ち上がることを示す。しかし、ノイズの抑制は閾値付近ではうまく働かない。これは、ultrasensitivity と呼ばれる鋭敏性のためである。閾値付近では不安定であることが知られている [1][5] にもかかわらず、ノイズを消去している(ように思える)機能があることは上に述べた。では、シグナル伝達系がいかなる情報的機能を担っているか、単なる伝達以外には、どのような機能を結果的にせよ持っているのだろうか。それを考えるために、本稿では簡単な機能の実装を行い、今後より大規模なネットワークの振る舞いを調べる準備としたい。実装しシミュレーションによる評価を行ったのは、ノイズの抑制と、ゆらぎ検出の2つについてである。以下で、各々について順番に述べる。

$$\dot{x}_1 = V_2 x_2 / (K_2 + x_2) - V_1 x_1 / (K_1 + x_1) \quad (1)$$

$$\dot{x}_2 = -V_2 x_2 / (K_2 + x_2) + V_1 x_1 / (K_1 + x_1) \quad (2)$$

$$\dot{x}_3 = V_6 x_4 / (K_6 + x_4) - k_3 x_2 x_3 / (K_3 + x_3) \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_4 = & k_3 x_2 x_3 / (K_3 + x_3) + V_5 x_5 / (K_5 + x_5) \\ & - k_4 x_2 x_4 / (K_4 + x_4) - V_6 x_4 / (K_6 + x_4) \end{aligned} \quad (4)$$

$$\dot{x}_5 = k_4 x_2 x_4 / (K_4 + x_4) - V_5 x_5 / (K_5 + x_5) \quad (5)$$

$$\dot{x}_6 = V_{10} x_7 / (K_{10} + x_7) - k_7 x_5 x_6 / (K_7 + x_6) \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_7 = & k_7 x_5 x_6 / (K_7 + x_6) + V_9 x_8 / (K_9 + x_8) \\ & - k_8 x_5 x_7 / (K_8 + x_7) - V_{10} x_7 / (K_{10} + x_7) \end{aligned} \quad (7)$$

$$\dot{x}_8 = k_8 x_5 x_7 / (K_8 + x_7) - V_9 x_8 / (K_9 + x_8) \quad (8)$$

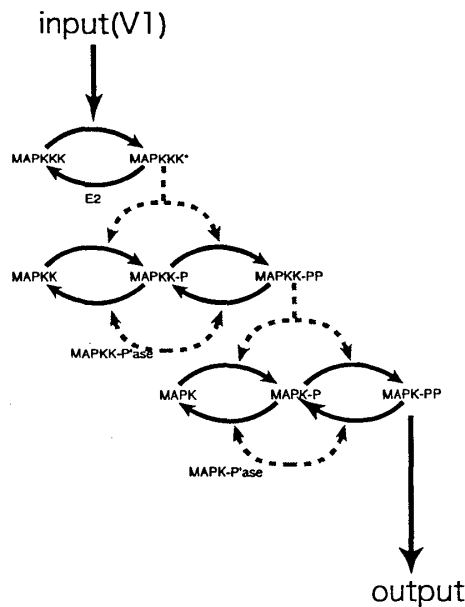


Figure 1: MAPK カスケードのモデル

var	molecule	va	molecule	var	molecule
x1	MAPKKK	x3	MAPKK	x6	MAPK
x2	MAPKKK-P	x4	MAPKK-P	x7	MAPK-P
		x5	MAPKK-PP	x8	MAPK-PP

Table 1: 変数名と分子の対応

2.1 モデル 1: ノイズリダクション

閾値付近でカスケードはノイズに対して脆弱性を持つ。そのためノイズにより鋭敏性が失われる。弱いノイズでは Micaelis-Menten 的応答よりも鋭敏ではあるが、スイッチとして働くためには鋭敏性を回復することが望ましい。このため、以下のようにネットワークを構成した。ネットワークは図 2 に示した。方程式とパラメータは appendix A にまとめている。

まず、上流での感度は高いまま維持する。非常に希薄な外部刺激(因子)にも対応する現象が一般的にあるためである。ただし偽の出力が多くなるので、それは下流で抑制しておく。つまり、感度が高く活性が高まっているにもかかわらず、最終的な出力は抑制されてフラストレーションが生じている状況である。

その抑制を解くために、クロストークを利用する。別の経路のカスケードを利用し、途中から分岐された抑制される前の鋭敏な出力を、右側にあるカスケード C にポジティブ・フィードバックとして入力する。C は鋭敏性の低い領域にある。C の入力にはノイズであるが、A からのクロストークが促進性なので、A の活性が高くなるのに応じて平均的には活性が高くなる。ただし、鋭敏性が低いので、応答は Micaelian 的に徐々に上昇する¹。

¹ 徐々にとはいえ、片対数グラフ上での話であるので、実際は放物線的な応答である。また、応答は平衡点により評価されるため、急激な応答は必ずしも急速な反応の進行を意味しない。むしろ遅いことが多い。

このため、ノイズに対する応答の鋭敏性は緩和される。

Cの出力が閾値を超えたところでA抑制を解除すれば、ノイズに冗長かつシグナルに鋭敏な出力が得られる。ただし、揺らいでいるカスケードで閾値は実装困難なので、さらにもう一つ、カスケードBを用意する。カスケードBの入力には、Aからの抑制とBからの促進が競合している。つまり、ここでCからの出力が大きくなった場合に限り、Bの出力が起り得る。Bの出力は、Aの出力の抑制を抑制するので、結果的に出力が出るようになる。

パラメータは、Kholodenko による MAPK カスケードの自己フィードバックによる発振のモデルを参考にした [6]。ノイズは正規乱数としその分散を強度とした。入力自体が閾値で $0.25[\mu\text{Mol}]$ であるので、強度 0.01 では 4% 程度のノイズが入っていることになる。時間積分は MATLAB 上で行った。出力は、ノイズのために必ずしも平衡点には落ちないため、充分長い時間にわたる時間平均を取った。

結果は、図3に示した。ノイズの強度は 0.01 である。V1 は入力に相当する酵素の濃度、V2 はそのリン酸化経路に対応する脱リン酸化酵素の濃度である。ネットワークなしの場合、ノイズなしの場合 (グレーの実線、パラメータは appendix A 参照) とノイズあり (点線) の場合では応答曲線が後者の場合なだらかなっていることがみてとれる。ネットワークを組んだ場合 (黒の実線)、応答曲線は立ち上がりが急になり、ノイズが抑制されていることがわかる。応答の急峻さを示す Hill 係数はネットワークの場合、ノイズなし、ノイズありの場合の順に、90.9、112、48.9 である。他の研究例 (例えば [7]) と比較して大きな値になっているのは、中間状態を無視した方程式を使用したためであると考えられる。

2.2 モデル 2: ゆらぎ検出

上のモデルの場合でも、入力シグナルの 10% を超えるような大きなノイズでは、ノイズを抑制することが困難である。上に述べた [4] では、入力信号と近いオーダーのノイズがあると考えてよい。しかし、そのような場合はノイズを減少させるよりもむしろノイズの大きさ自体を検出する方がよいと考える。

ここでは、2つの空間的に近接しているが独立な同じ経路のカスケード2本を考える。この2本の入力とノイズはそれぞれ独立しているが、「ゆらぎ (時間変動) が大きい、かつ、2つの入力ほぼ等しい」ときのみ出力が抑制されるというネットワークを構成した。これは、負論理でゆらぎの検出をしていることになる。下流に別の経路とのクロストークを組み合わせて、ゆらぎが大きい箇所でのみはたらく機能発現ができると考えられる。

構成したネットワークのメカニズムは相互抑制を基本にしている (図4 および appendix B 参照)。相互抑制により、1段目の立ち上がりが早かった方が、他方を抑制する。出力は排他的である。ノイズがない場合は、入力の強度が大きい方が他方を制圧するので、 $V_{1A} = V_{1B}$ を挟んで交代するが常に出力がある状態にある。

ノイズがある場合、ABの入力強度の比に応じて、1段目の出力が立ち上がる方が逆転する。本稿ではノイズの変化するタイムスケールを $1000\mu\text{sec}$ としたが、これは出力の交代が起きるよりも充分長い時間である (この時間スケールはまだ探索の余地がある)。2段目以降、カスケードによるノイズの抑制作用により、閾値より低い活性は抑制される。つまり、時間的な変動 (入力の大小関係の) が大きければ大きいほど、下の段での出力が抑制される。この効果を増強するために、2段目の抑制を強化してある。

結果は図5に示した。ノイズがないとき (点線) と比較してノイズが大きいときは双方の出力が落ち込んでいることがみてとれる。それぞれの出力を、さらに閾値をもつ経路にクロストークさせることで「ゆらぎが大きい」ことを検出することが出来るようになる。

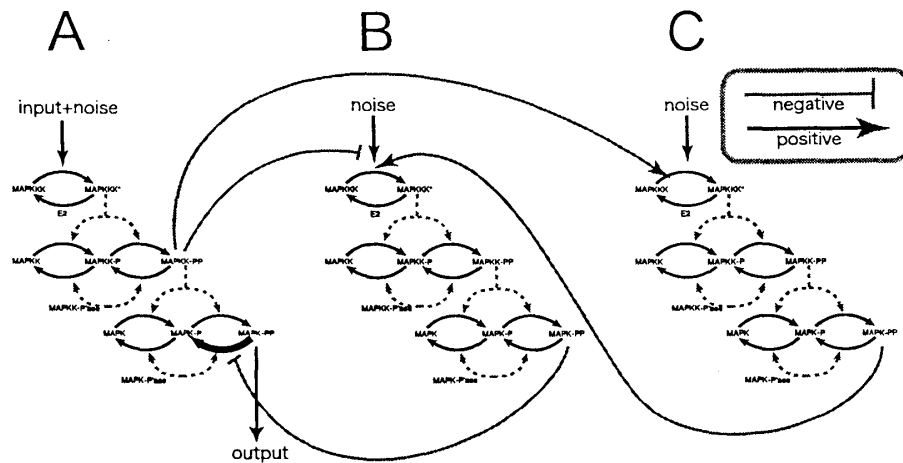


Figure 2: モデル1のネットワーク構成

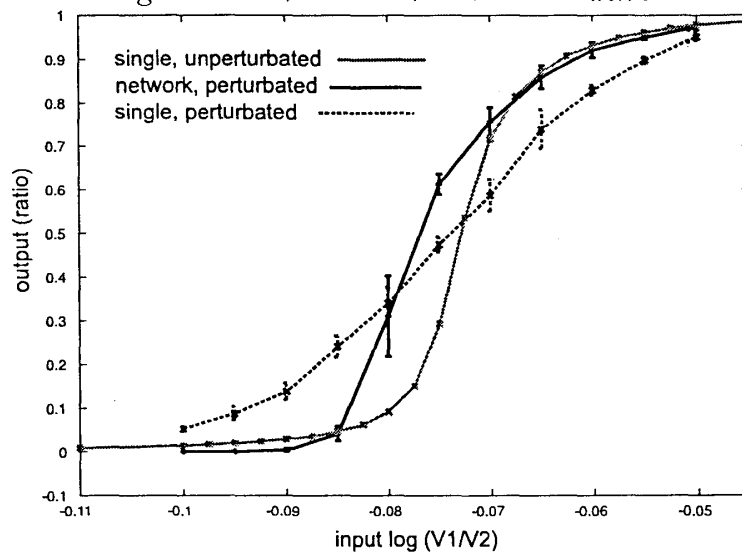


Figure 3: モデル1の入力応答関係。サンプル数 20

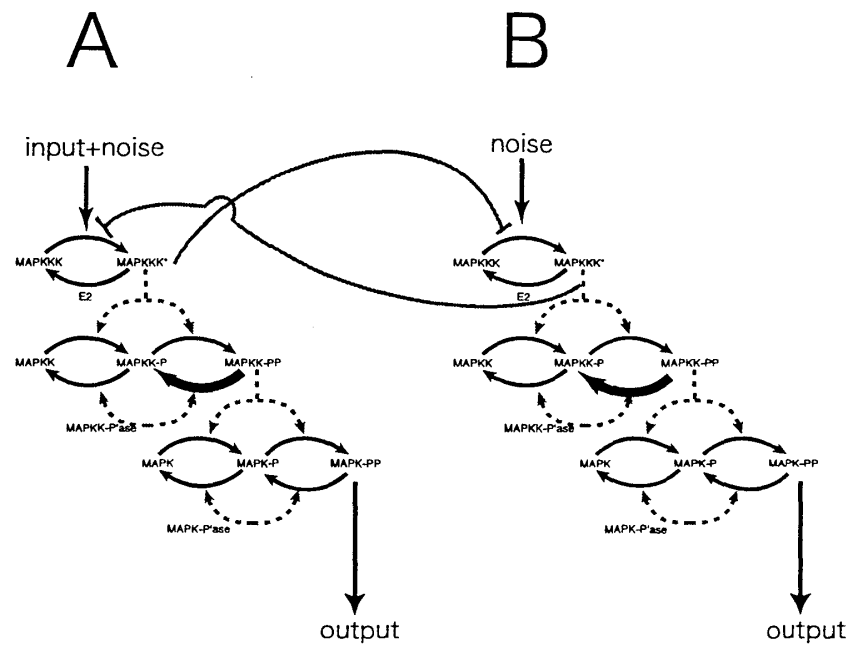


Figure 4: モデル 2 のネットワーク構造

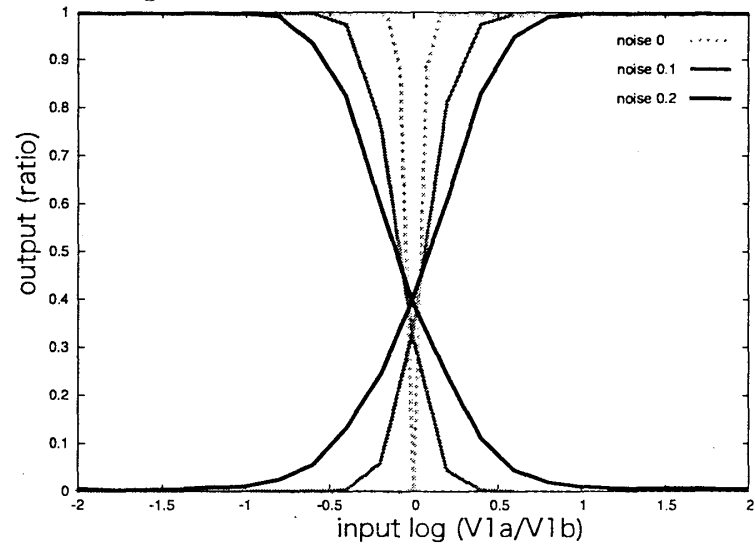


Figure 5: モデル 2 の入力応答関係。平均した活性をプロット。サンプル数 20。横軸は A と B の入力強度の比である。

3 おわりに

本稿で示したネットワークは、まだコンセプトモデルの段階であるが、クロストークがあるシグナル系でどのような情報処理が可能かを考える一助になると期待している。ただし現状ではまだ問題の設定すらされていない段階である。例えば、シグナル伝達系の情報処理的能力を規定するのに計算論的アプローチも可能であるが、論理ゲートを作ることは可能で、自己ポジティブフィードバックを使えばメモリも可能である。そのようにして計算能力の強さを示すことは可能である。しかし、それは単によくわかっていることを別の表現で示しただけである。とはいえ表現形式の進化があれば科学的には意味があるが、それにはつながらないように思える。

この問題の切り口となるのが、情報の内部表現の再検討であると考え。情報の内部的表現の単位は、これまではロジックゲートとの類推から、一つの経路ユニット(1分子種のリン酸化=脱リン酸化サイクルやカスケードなど)であると暗黙のうちに仮定されているように思える。しかし、ノイズやクロストークなど、そのアナロジーを壊すような特徴があり、かつ整合的に動いているように見えることは、「ロジック」を担う部分がある筈で、それが我々の予想した形式ではないからであると考え。単にそれぞれのユニットがロバストであるから、というような議論を超えなければならない。

議論をモデルの方に戻す。パラメータの探索は、現状ではまだ狭い領域しか調べられていない。しかし、平衡状態だけを注目している限りにおいては、応答の立ち上がりの急峻さ(Hill係数により特徴付ける)とその閾値のシフトの2点に着目することでまとめることが出来る[8]。この研究においては、モデル1では急峻さを選択基準とし、モデル2ではシフトを基準とした。ただし、モデル2においては閾値をA,B双方を逆方向にシフトさせるため、単にパラメータをシフトさせるだけではなくノイズの抑制機能を使った。時系列ではノイズによって乱雑な軌道が見えるが、時定数が短いことと、最大値が安定的平衡点であることにより、複雑性は抑えられている。ただし、フィードバックループが長くなると、時間遅れにより複雑な挙動を示す可能性がある。カルシウムイオンの振動を「デコード」して特定の周期に限り反応が起きる現象も見いだされている[9]ので、細胞周期でなくとも振動が意味を持つてくる可能性がある。

今後は大規模なネットワークを構築する予定である、この研究で得られた知見を足がかりにしてシグナル系の理解に近づきたい。まだ複雑なネットワークのもつ意味というのが見えてきていないが、これを腑に落ちるところまで持ってゆくのが目的である。どのような研究方法が可能か。少なくとも個々の要素が論理を担っているのではないとすれば、まず入出力の整合関係を調べ、その鍵となるファクターを探すという作業を、多くのトポロジーやパラメータ領域を広範囲に探索することが必要であると考えられる。システムの振る舞いを決定づけるボトルネックのようなファクターがあるとすれば、まずそれが論理を担っている単位であると思われる。

なお、この研究は科学技術振興機構 BIRD より援助を受けた。

References

- [1] James E. Ferrell and Eric M. Machleder. The biochemical basis of an all-or-none cell fate switch in *Xenopus* Oocytes. *Science*, 280:895–898, 1998.

- [2] Boris N. Kholodenko, Oleg V. Demin, Gisela Moehren, and Jan B. Hoek. Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor. *J. Biol. Chem.*, 274:30169–30181, 1999.
- [3] Birgit Schoeberl, Claudia Eichler-Jonsson, Ernst Dieter Gilles, and Gertraud Müller. Computational modeling of the dynamics of the MAP kinase cascade activated by surface and internalized EGF receptors. *Nature Biotechnology*, 20:370–375, 2002.
- [4] Bahram Houchmandzadeh, Eric Wieschaus, and Stanislas Leibler. Establishment of developmental precision and proportions in the early *Drosophila* embryo. *Nature*, 415:798–802, 2002.
- [5] Ryuzo Azuma, Tomoyuki Yamamoto, and Akihiko Konagaya. Spatiotemporal dynamics in the mitogen-activated protein kinase cascade. in preparation.
- [6] Boris N. Kholodenko. Negative feedback and ultrasensitivity can bring about oscillations in the mitogen-activated protein kinase cascades. *Eur. J. Biochem.*, 267:1583–1588, 2000.
- [7] Chi-Ying and Jr James E. Ferrell. Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:10078–10083, 1996.
- [8] Bils Blüthgen and Hanspeter Herzel. How robust are switches in intracellular signaling cascades? *Journal of Theoretical Biology*, 225:293–300, 2003.
- [9] Elena Oancea and Tobias Meyer. Protein kinase C as a molecular machine for decoding calcium and diacylglycerol signals. *Cell*, 95:307–318, 1998.

Appendices

A モデル1 詳細

モデル1の方程式

$$\dot{x}_1 = V_2 x_2 / (K_2 + x_2) - V_1 x_1 / (K_1 + x_1) \quad (9)$$

$$\dot{x}_2 = -V_2 x_2 / (K_2 + x_2) + V_1 x_1 / (K_1 + x_1) \quad (10)$$

$$\dot{x}_3 = V_6 x_4 / (K_6 + x_4) - k_3 x_2 x_3 / (K_3 + x_3) \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_4 = & k_3 x_2 x_3 / (K_3 + x_3) + V_5 x_5 / (K_5 + x_5) \\ & - k_4 x_2 x_4 / (K_4 + x_4) - V_6 x_4 / (K_6 + x_4) \end{aligned} \quad (12)$$

$$\dot{x}_5 = k_4 x_2 x_4 / (K_4 + x_4) - V_5 x_5 / (K_5 + x_5) \quad (13)$$

$$\dot{x}_6 = V_{10} x_7 / (K_{10} + x_7) - k_7 x_5 x_6 / (K_7 + x_6) \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_7 = & k_7 x_5 x_6 / (K_7 + x_6) + V_9 x_8 / (K_9 + x_8) / ((1 + x_{16}) / K_{I4}) \\ & - k_8 x_5 x_7 / (K_8 + x_7) - V_{10} x_7 / (K_{10} + x_7) \end{aligned} \quad (15)$$

$$\dot{x}_8 = k_8 x_5 x_7 / (K_8 + x_7) - V_9 x_8 / (K_9 + x_8) / ((1 + x_{16}) / K_{I4}) \quad (16)$$

$$\dot{x}_9 = V_{2b} x_{10} / (K_{2b} + x_{10})$$

$$-V_{1b}x_9(1+x_{24}/KI3)/((K1b+x_9)(1+x_5)/KI2) \quad (17)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{10} = & -V_{2b}x_{10}/(K_{2b}+x_{10}) \\ & +V_{1b}x_9(1+x_{24}/KI3)/((K1b+x_9)(1+x_5)/KI2) \end{aligned} \quad (18)$$

$$\dot{x}_{11} = V_{6b}x_{10}/(K_{6b}+x_{12}) - k_{3b}x_{10}x_{11}/(K_{3b}+x_{11}) \quad (19)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{12} = & k_{3b}x_{10}x_{11}/(K_{3b}+x_{11}) + V_{5b}x_{13}/(K_{5b}+x_{13}) \\ & -k_{4b}x_{10}x_{12}/(K_{4b}+x_{12}) - V_{6b}y_{12}/(K_{6b}+y_{12}) \end{aligned} \quad (20)$$

$$\dot{x}_{13} = k_{4b}x_{10}x_{12}/(K_{4b}+x_{12}) - V_{5b}x_{13}/(K_{5b}+x_{13}) \quad (21)$$

$$\dot{x}_{14} = V_{10b}x_{15}/(K_{10b}+x_{15}) - k_{7b}x_{13}x_{14}/(K_{7b}+x_{13}) \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{15} = & k_{7b}x_{13}x_{14}/(K_{7b}+x_{14}) + V_{9b}x_{16}/(K_{9b}+x_{16}) \\ & -k_{8b}x_{13}x_{14}/(K_{8b}+x_{15}) - V_{10b}x_{15}/(K_{10b}+x_{15}) \end{aligned} \quad (23)$$

$$\dot{x}_{16} = k_{8b}x_{13}x_{15}/(K_{8b}+x_{15}) - V_{9b}x_{15}/(K_{9b}+x_{16}) \quad (24)$$

$$\dot{x}_{17} = V_{2c}x_{18}/(K_{2c}+x_{18}) - V_{1c}x_9(1+x_5/KI1)/(K1c+x_9) \quad (25)$$

$$\dot{x}_{18} = -V_{2c}x_{18}/(K_{2c}+x_{18}) + V_{1c}x_9(1+x_5/KI1)/(K1c+x_9) \quad (26)$$

$$\dot{x}_{19} = V_{6c}x_{18}/(K_{6c}+x_{20}) - k_{3c}x_{18}x_{19}/(K_{3c}+x_{19}) \quad (27)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{20} = & k_{3c}x_{18}x_{19}/(K_{3c}+x_{19}) + V_{5c}x_{21}/(K_{5c}+x_{13}) \\ & -k_{4c}x_{18}x_{20}/(K_{4c}+x_{20}) - V_{6c}y_{20}/(K_{6c}+y_{20}) \end{aligned} \quad (28)$$

$$\dot{x}_{21} = k_{4c}x_{18}x_{20}/(K_{4c}+x_{20}) - V_{5c}x_{21}/(K_{5c}+x_{21}) \quad (29)$$

$$\dot{x}_{22} = V_{10c}x_{23}/(K_{10c}+x_{23}) - k_{7c}x_{21}x_{22}/(K_{7c}+x_{21}) \quad (30)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{23} = & k_{7c}x_{21}x_{22}/(K_{7c}+x_{22}) + V_{9c}x_{24}/(K_{9c}+x_{24}) \\ & -k_{8c}x_{21}x_{22}/(K_{8c}+x_{23}) - V_{10c}x_{23}/(K_{10c}+x_{23}) \end{aligned} \quad (31)$$

$$\dot{x}_{24} = k_{8c}x_{21}x_{23}/(K_{8c}+x_{23}) - V_{9c}x_{23}/(K_{9c}+x_{24}) \quad (32)$$

var	value	var	value	var	value
V1b,V1c	0.25	K1,K1b	10	K1c	10^4
V2	0.25	K2,K2b	8	K2c	$8 * 10^3$
k3	0.025	K3,K3b	15	K3c	$1.5 * 10^4$
k4	0.025	K4,K4b	15	K4c	$1.5 * 10^4$
V5	0.75	K5,K5b	15	K5c	$1.5 * 10^4$
V6	0.75	K6,K6b	15	K6c	$1.5 * 10^4$
k7	0.025	K7,K7b	15	K7c	$1.5 * 10^4$
k8	0.025	K8,K8b	15	K8c	$1.5 * 10^4$
V9	10	K9,K9b	15	K9c	$1.5 * 10^4$
V10	0.5	K10,K10b	15	K10c	$1.5 * 10^4$
KI1	500	KI2, KI4	10	KI3	11

Table 2: モデル 1 のパラメータ。添字のないものは全てのカスケードに共通。単位 $\mu \text{ Mol}$

var	net	molecule	var	net	molecule	var	net	molecule
x1	A	MAPKKK	x9	B	MAPKKK	x17	C	MAPKKK
x2	A	MAPKKK-P	x10	B	MAPKKK-P	x18	C	MAPKKK-P
x3	A	MAPKK	x11	B	MAPKK	x19	C	MAPKK
x4	A	MAPKK-P	x12	B	MAPKK-P	x20	C	MAPKK-P
x5	A	MAPKK-PP	x13	B	MAPKK-PP	x21	C	MAPKK-PP
x6	A	MAPK	x14	B	MAPK	x22	C	MAPK
x7	A	MAPK-P	x15	B	MAPK-P	x23	C	MAPK-P
x8	A	MAPK-PP	x16	B	MAPK-PP	x24	C	MAPK-PP

Table 3: モデル 1 の変数名と分子の対応

B モデル 2 詳細

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 = & V_2 x_2 / (K_2 + x_2) \\ & - V_1 x_1 / (K_1 + x_1) / (1 + x_{10} / KI) \end{aligned} \quad (33)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_2 = & -V_2 x_2 / (K_2 + x_2) \\ & + V_1 x_1 / (K_1 + x_1) / (1 + x_{10} / KI) \end{aligned} \quad (34)$$

$$\dot{x}_3 = V_6 x_4 / (K_6 + x_4) - k_3 x_2 x_3 / (K_3 + x_3) \quad (35)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_4 = & k_3 x_2 x_3 / (K_3 + x_3) + V_5 x_5 / (K_5 + x_5) \\ & - k_4 x_2 x_4 / (K_4 + x_4) - V_6 y_4 / (K_6 + y_4) \end{aligned} \quad (36)$$

$$\dot{x}_5 = k_4 x_2 x_4 / (K_4 + x_4) - V_5 x_5 / (K_5 + x_5) \quad (37)$$

$$\dot{x}_6 = V_{10} x_7 / (K_{10} + x_7) - k_7 x_5 x_6 / (K_7 + x_6) \quad (38)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_7 = & k_7 x_5 x_6 / (K_7 + x_6) + V_9 x_8 / (K_9 + x_8) / ((1 + x_{16}) / KI) \\ & - k_8 x_5 x_7 / (K_8 + x_7) - V_{10} x_7 / (K_{10} + x_7) \end{aligned} \quad (39)$$

$$\dot{x}_8 = k_8 x_5 x_7 / (K_8 + x_7) - V_9 x_8 / (K_9 + x_8) \quad (40)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_9 = & V_{2b} x_{10} / (K_{2b} + x_{10}) \\ & - V_{1b} x_9 (1 + x_2 / KI) \end{aligned} \quad (41)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{10} = & -V_{2b} x_{10} / (K_{2b} + x_{10}) \\ & + V_{1b} x_9 (1 + x_2 / KI) \end{aligned} \quad (42)$$

$$\dot{x}_{11} = V_{6b} x_{10} / (K_{6b} + x_{12}) - k_{3b} x_{10} x_{11} / (K_{3b} + x_{11}) \quad (43)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{12} = & k_{3b} x_{10} x_{11} / (K_{3b} + x_{11}) + V_{5b} x_{13} / (K_{5b} + x_{13}) \\ & - k_{4b} x_{10} x_{12} / (K_{4b} + x_{12}) - V_{6b} y_{12} / (K_{6b} + y_{12}) \end{aligned} \quad (44)$$

$$\dot{x}_{13} = k_{4b} x_{10} x_{12} / (K_{4b} + x_{12}) - V_{5b} x_{13} / (K_{5b} + x_{13}) \quad (45)$$

$$\dot{x}_{14} = V_{10b} x_{15} / (K_{10b} + x_{15}) - k_{7b} x_{13} x_{14} / (K_{7b} + x_{13}) \quad (46)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_{15} = & k_{7b} x_{13} x_{14} / (K_{7b} + x_{14}) + V_{9b} x_{16} / (K_{9b} + x_{16}) \\ & - k_{8b} x_{13} x_{14} / (K_{8b} + x_{15}) - V_{10b} x_{15} / (K_{10b} + x_{15}) \end{aligned} \quad (47)$$

$$\dot{x}_{16} = k_{8b} x_{13} x_{15} / (K_{8b} + x_{15}) - V_{9b} x_{15} / (K_{9b} + x_{16}) \quad (48)$$

$$(49)$$

var	value	var	value
V1	parameter	K1	10
V2	0.25	K2	8
k3	0.025	K3	15
k4	0.025	K4	15
V5	1.5	K5	15
V6	0.75	K6	15
k7	0.025	K7	15
k8	0.025	K8	15
V9	10	K9	15
V10	0.5	K10	15
KI	100		

Table 4: モデル2のパラメータ。
添字のないものは全てのカスケードに共通。単位 μ Mol

var	net	molecule	var	net	molecule
x1	A	MAPKKK	x9	B	MAPKKK
x2	A	MAPKKK-P	x10	B	MAPKKK-P
x3	A	MAPKK	x11	B	MAPKK
x4	A	MAPKK-P	x12	B	MAPKK-P
x5	A	MAPKK-PP	x13	B	MAPKK-PP
x6	A	MAPK	x14	B	MAPK
x7	A	MAPK-P	x15	B	MAPK-P
x8	A	MAPK-PP	x16	B	MAPK-PP

Table 5: モデル2の変数名と分子の対応

C シグナル伝達系における論理ゲートの例

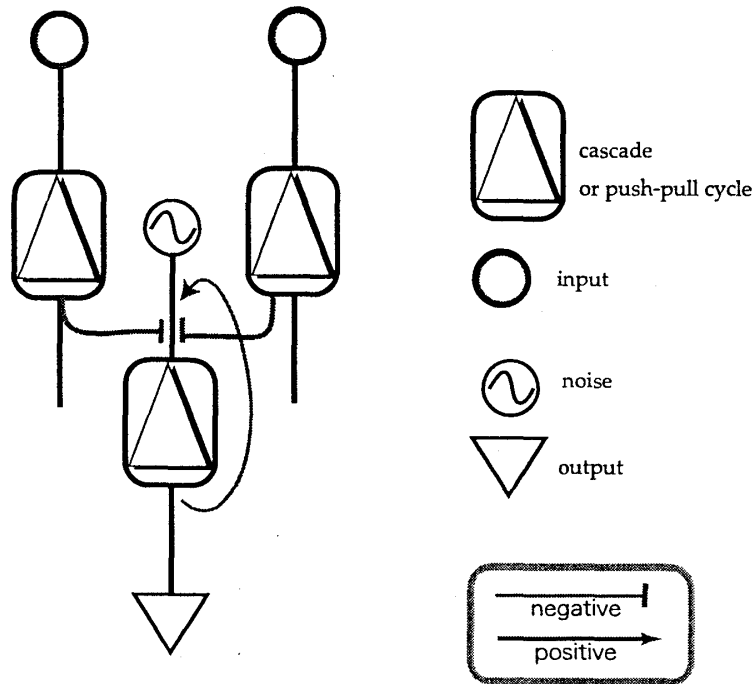


Figure 6: NAND ゲートの構成例。中央のカスケード (出力) の最初の立ち上がりにはノイズが必要であるため、確率的な動作になっている。常に on になるほど大きい (又は敏感) であると仮定すれば確定的な動作になる。