
10ページで理解する パスウェイシミュレーション

市川 一寿 著

株式会社 True Cell Simulations 発行

目次

はじめに	1
1 章 パスウェイシミュレーション	2
2 章 パスウェイから化学反応式へ	4
3 章 化学反応式から微分方程式へ	6
4 章 微分方程式からシミュレーションへ	8
終わりに	10
付録 : MT1-MMP パスウェイの化学反応式	11

はじめに

この小冊子はパスウェイシミュレーションに興味を持っている方やこれから始めようとしている方、あるいは細胞の実験を専門にしつつパスウェイシミュレーションの概要を知っておきたい方を対象に書きました。付録を除けばわずか 10 ページですが、これだけ読めばパスウェイシミュレーションを理解できることを目標に書きました。

近年では分子細胞生物学の多くの論文誌で、実験とシミュレーションの両方を取り入れた研究を数多く目にするようになりました。2015 年時点では、そうした論文が年間数千本発表されているものと推測されます。分子細胞生物学の全体論文数に比べればまだまだ少ないのですが、この 10 年で急速にその数が増え、今後も増え続けるに違いありません。細胞生物学におけるシミュレーション研究の歴史は意外と古く、少なくとも 50 年前の 1965 年にまで遡ることができます¹。最初は生物学に興味を持った物理学や数学の研究者がシミュレーション研究を担っていましたが、最近では実験の研究者もシミュレーションを取り入れるようになっていきます。

しかしまだ多くの方々にとっては、シミュレーションがどんなものなのか良くわからない、というのが実情でしょう。その原因は方法論が実験と全く異なるからで、必要とする知識や技術が大きく違います。この違いを埋めるのは容易ではないので、この小冊子ではそれを目的にはしていません。むしろ実験とシミュレーションが共通に用いるパスウェイを出発点にして²、シミュレーションの概要をできるだけストレスなく知っていただくことを目的にしています。寝っころがって読めることを心掛けました。

そうは言っても、最低限の数学無しにはシミュレーションの概要を説明することは不可能です。本小冊子ではシミュレーションになじみのないの方々にも理解していただけるように、数学の部分はできるだけ簡単に書きました。それでもそこは少し丁寧に読んでいただければ、と思っています。

パスウェイシミュレーションは細胞シミュレーションの基礎ですが、すべてではありません。しかしまずはパスウェイシミュレーションを知っていただき、その先にある細胞シミュレーションへの第一歩を踏み出していただければ、この上ない喜びです。

¹ Goodwin B. C., Adv. Enzyme Reg., 1965, 425.

² 「パスウェイを出発点にして」と書きましたが、実験から見るとパスウェイは出発点ではなくむしろ到達点でしょう。出発点は現象で、そこからメカニズムを明らかにして関連タンパク質の機能をパスウェイとしてまとめるという意識ではないでしょうか。一方シミュレーションでは、パスウェイを出発点にしてコンピュータで現象を再現します。

1 章 パスウェイシミュレーション

パスウェイとは「タンパク質などの活性状態（単に状態と言った方が正確ですが）が化学反応によって伝搬する道筋」です。タンパク質の活性状態とその制御は、現象の背後にあるメカニズムなので、パスウェイはそのメカニズムを表わしていることになります³。パスウェイはメカニズムの分かり易い表現なので、実験の論文の最後にまとめとして図が掲げられることが頻繁にあり、読者にはとても助かります。図1はその一例です。

これはがん細胞が浸潤するとき重要な働きをするMT1-MMPというタンパク質に注目したパスウェイです。細胞の外側には細胞外マトリクス (ECM) や基底膜を構成するタンパク質があり、MT1-MMPはこれを分解する酵素で

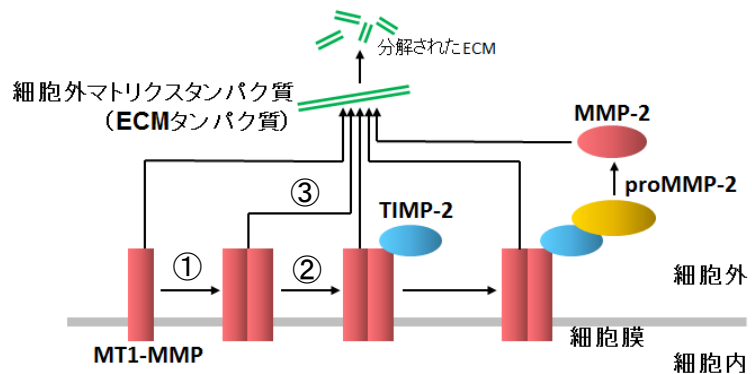


図1 タンパク質 MT1-MMP による ECM 分解のパスウェイ

に発現するとECMが分解されて細胞が移動するスペースができます。これが浸潤の重要な要因となります。MT1-MMPは2量体を構成しますが(①)、一方でTIMP-2という細胞外のタンパク質で活性が抑制されます(②)。抑制されたMT1-MMPはECMを分解することができないので、TIMP-2はブレーキの役割を担っています⁴。一方TIMP-2にはMMP-2という別のECM分解酵素の前駆体 (proMMP-2) が結合し、MT1-MMPによって活性化型MMP-2が生成され、MT1-MMPとともにECMを分解します。図1はこれらを表現しており、矢印は状態の変化、又は作用を表しています。たとえば、①の矢印は単量体同士が結合してMT1-MMPが2量体MT1-MMP:MT1-MMPに変化することを、②は2量体のMT1-MMPにTIMP-2が結合してMT1-MMP:MT1-MMP:TIMP-2というヘテロ3量体に変化することを表しています。③は2量体であるMT1-MMP:MT1-MMPがECMに作用してECMを分解することを表しています。

図1はMT1-MMPの機能とその活性制御のパスウェイが分かり易く示されており、過去に積み上げられた多くの実験による知見をまとめた図として描かれました。この意味でパスウェイは到達点です。一方、シミュレーションではこれが出発点です。それではなぜこれが出発点となるのでしょうか？シミュレーションはコンピュータで計算を行います。ご存じのように、数式ならばコンピュータで計算ができます。従って、もし図1のパスウェイを数

³ あるいは注目しているタンパク質の機能を表わしているとも言えます。

⁴ この例では2量体のMT1-MMPの片方だけにTIMP-2が結合しているので、ECM分解能力が半分残っています。

式に置き換えることができれば、コンピュータで計算してシミュレーションを行うことができることになります。

それではどうしたらパスウェイを数式に置き換えることができるのでしょうか？このヒントはすでに述べました。図 1 の矢印①をもう一度見てみましょう。これは単量体の MT1-MMP 同士が結合して 2 量体になる状態変化を表したものでした。これは化学反応にほかならず、次式のように表すことができます。



1) 式の左辺は MT1-MMP 同士が結合すること、右辺はその結果として 2 量体の MT1-MMP:MT1-MMP が作られることを表しています。ここでは「:」を使って分子が結合した状態を表現しています。他の表現の仕方でも使われており、決まった表記法はありません。以上の説明は 1) 式の右向き矢印についてのものでありますが、左向き矢印もあります。もちろんこれは、2 量体が解離した結果、単量体の MT1-MMP が 2 分子できることを表しています。

このように図 1 のパスウェイは化学反応式に置き換えることができ、化学反応式は数式に置き換えることができます (3 章で説明)。従ってパスウェイから化学反応式が書ければ、シミュレーションができることになります。これがシミュレーションではパスウェイが出发点になるということの意味です。以上をまとめれば図 2 のようになります。これはパスウェイから始まる一連の変換を行って数式を導出し、パスウェイシミュレーションに持って行くことを示しており、これが本質です。2 章以降、この変換について順を追って述べます。

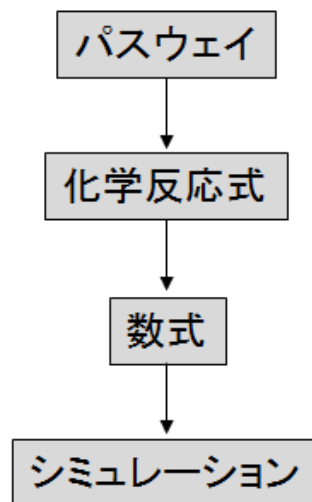



図 2 パスウェイは化学反応式に変換できます。化学反応式は数式に変換できます。数式に変換できればコンピュータでシミュレーションができます。つまり、この一連の変換を行えばパスウェイを出发点としてシミュレーションを行うことができるわけです。

 全てのパスウェイシミュレーションが、図 2 の変換を行っているわけではありません。パスウェイを出发点にすることは、多くの場合に共通です。しかし化学反応式に変換しない場合もあれば、変換しても化学反応式から数式に変換せずにルールで記述する場合があります (粒子シミュレーション (Stochastic シミュレーション) など)。これらは本小冊子の範囲を超えるので、別の機会に譲ります。

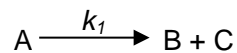
2 章 パスウェイから化学反応式へ

パスウェイはタンパク質間の相互作用を単純化した表現で、厳密化すれば化学反応式に置き換えることができます。様々な化学反応式がありそうに感じてしまいますが、根本となる反応式はごくわずかで、反応の元になる分子が1つか2つかで分類します⁵。本章ではその根本の反応式についてまず述べます。

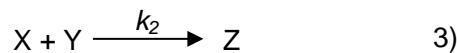
根本の第一は一次反応です。これは自分自身が別の物質に変化する反応で、元になる分子は1つだけです。反応式は次式のようになります。



この例では分子AがBに変化して、その変化の割合が速度定数 k_1 で決まっています。次式のような、元の分子Aが2種類の分子BとC（BとBのように同種でも構いません）に分解する解離反応も一次反応です。



根本の第二の反応は二次反応です。これは元になる分子が2つです。

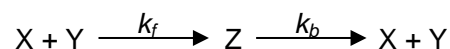


この例は分子XとYの結合反応で（この場合も同種でも構いません）、パスウェイには頻繁に現れます。右辺はZの代わりにX:Yと表しても構いません。1章で述べた1)式はまさに二次反応で、その他にもリガンドとリセプターの結合反応など、多くの例が挙げられます。

一次反応と二次反応があればいろいろな反応を表すことができますが、ここではもう一つ、根本となる反応式として平衡反応を挙げます。



これはXとYが結合してZになる反応とZがXとYに解離する反応をまとめて書いたもので、次のように分解して書くこともできます。



⁵ 元になる分子が3つ（三次反応）や4つ（四次反応）を考えることもできますが、これは特殊な条件を除いてほとんど起こらないと考えられるので、ここでは一次反応と二次反応だけを考えます。

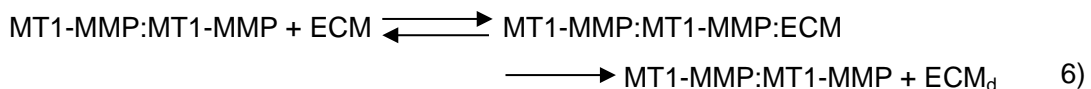
この場合には二次反応と一次反応を使って書いています。しかし分かり易さと言う点では4)式の記法の方が遥かにまさらなので、ここではこれも根本に加えます。

このように反応式の根本は2)、3)、4)式の3種だけで、複雑に見えるパスウェイもこの組み合わせに過ぎません。例えば、ミハエリスーメンテンの反応は4)式と2)式の組み合わせです。2)、3)、4)式の反応はこれ以上解説する必要がないほど良く知られていますが、これらが組み合わさると思いもよらない現象が出現するのが面白いところです。

それでは図1のパスウェイを化学反応式に変換してみましょう。パス①はすでに述べたように二次反応で、1)式のようにになりました。次はパス②ですが、MT1-MMPの2量体にTIMP-2が結合するので、これも5)式のような二次反応になります。



5)式はすでに複雑に見えますが、それは単に表記の問題で、MT1-MMPの分子名をそのまま使っているため文字数が多くなり、複雑に見えているだけです。最後にパス③を化学反応式に変換してみましょう。これはパス①や②の場合とは異なり、少々考えなくてははいけません。1章で述べたように、パス③はMT1-MMPの2量体がECMを分解するパスです。これは一次反応でしょうか、それとも二次反応でしょうか？実はこのどちらでもありません。なぜなら、MT1-MMPはECMを分解しますが自分自身は変化しないからです。一次反応や二次反応では自分自身も変化してしまいます。ここまで書けばお分かりのように、パス③は酵素反応になっています。従ってミハエリスーメンテン型の反応式で書くことができます。



1行に書ききれないので2行に分けて書きました。パス③の場合には単純に化学反応式には変換できませんでした。それは図1のパスウェイがタンパク質相互の関係を表してはいますが、パス③のように化学反応式ではない部分が含まれていることに原因があります⁶。しかし、分子細胞生物学で習った知識や、その研究分野で知られている知識で補えば、パスウェイを化学反応式に変換することができるでしょう。

⁶ 実は、そのまますぐに化学反応式に変換できないパスウェイが沢山あります。しかしパスウェイには化学反応式に変換するときのヒントが隠されているので、それを見抜くことができれば変換できます。パスウェイの矢印の両端にあるタンパク質の関係を考えることが重要なヒントになります。一方、拡散や微小管上の移動、さらには膜電位など化学反応式では置き換えられない対象が、あたかもパスウェイのように書かれていることがあることには注意が必要です。この場合にどのようにシミュレーションへ持って行くかについては、別の機会に譲ります。

3 章 化学反応式から微分方程式へ

微分方程式と聞くと、途端に難しいものと感じてしまうのは私だけではないでしょう。確かに難しいのですが、その基本は決して難しいものではありません。本小冊子はパスイシミュレーションを説明しているので、微分方程式と言っても濃度の時間微分(時間変化)だけを考えます。すると濃度 A に対する微分方程式は次式のようにになります。

$$\frac{dA}{dt} = \dots$$

右辺は「 \dots 」となっていますが、ここには数式が入ります。一方左辺は dA/dt ですが、これは何を意味するのでしょうか？この意味さえ押さえれば、微分方程式の理解は大きく進みます。左辺の dA/dt は濃度 A の時間変化量、たとえば 1 秒だけ経過した時に A の濃度がどれくらい変化するかを表しています。 dA/dt の値が大きければ A の濃度は急激に変化しますが、小さければゆっくりとした変化になります。もしこの値が 0 ならば、まったく変化しませんし、正ならば増加し、負ならば減少します(高校の時に習った微係数(微分係数)を思い出してください)。つまり dA/dt は変化の素早さと方向(正負)を表しています。

それでは具体的に 7) 式の例を考えてみましょう。

$$\frac{dA}{dt} = k \cdot A \quad 7)$$

A は濃度なので $A \geq 0$ です。もし $k > 0$ だとすると、右辺は負にはならず 0 か正です。すなわち左辺の dA/dt も 0 か正なので、濃度 A は基本的には増加することが分かります。次に、もう少し詳しく右辺を見てみましょう。右辺には左辺に現れている濃度 A が使われています。この意味は、濃度 A の変化量(ここでは増加量ですが)が自分自身の濃度 A に比例するというので、つまり自分自身の濃度が大きければ大きいほど増加量が大きいうことです。きっと A は爆発的に増大するでしょう。このように微分方程式では、左辺に書かれている濃度の変化量を、右辺の式を使って求めることができます。求めた変化量は現在の時刻における変化量なので、これを使えば次の時刻の濃度を近似的に求めることができますに違いありません。これがまさしくシミュレーションプログラムが行っていることです。

それでは、2 章で述べた根本の化学反応式 2) 式を微分方程式に変換しましょう。

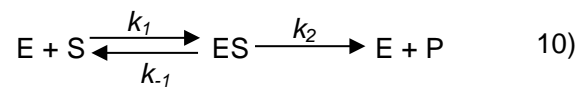
$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -k_1 \cdot A \\ \frac{dB}{dt} &= k_1 \cdot A \end{aligned} \quad 8)$$

2) 式には A と B の 2 つの濃度がありますから、微分方程式も 2 つになります。化学反応式 3) の場合には、次のようになります。

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -k_2 \cdot X \cdot Y \\ \frac{dY}{dt} &= -k_2 \cdot X \cdot Y \\ \frac{dZ}{dt} &= k_2 \cdot X \cdot Y\end{aligned}\quad 9)$$

このように化学反応式は微分方程式に変換できます。本小冊子では述べませんが、逆に微分方程式を化学反応式に変換することもできます。

最後にミハエリスーメンテンの酵素反応式 10) を微分方程式に変換してみましょう。



E について :

$$\frac{dE}{dt} = -k_1 \cdot E \cdot S + k_{-1} \cdot ES + k_2 \cdot ES \quad 11)$$

S について :

$$\frac{dS}{dt} = -k_1 \cdot E \cdot S + k_{-1} \cdot ES \quad 12)$$

ES について :

$$\frac{dES}{dt} = k_1 \cdot E \cdot S - k_{-1} \cdot ES - k_2 \cdot ES \quad 13)$$

P について :

$$\frac{dP}{dt} = k_2 \cdot ES \quad 14)$$

11) ~ 14) 式の右辺は左辺にあるタンパク質に対する微分方程式をすべて集めて書いています。例えば 11) 式の右辺第一項は E が S と結合して減少する変化率を、第二項は ES が解離して E と S に分解する変化率を、第三項は ES が解離して E と P が生成される変化率です。これらはすべて同じ E に対する変化率なので一つの式にまとめてあります。正負の符号は左辺のタンパク質を増加させるなら正、減少させるなら負です。12) と 13) 式も同様です。

このように化学反応式は微分方程式に変換できます。微分方程式はもちろん数式で、数式に変換できればシミュレーションができることは 1 章で述べました。つまりパスウェイを化学反応式に変換できれば、シミュレーションができることになります。

4 章 微分方程式からシミュレーションへ

それではなぜ微分方程式でシミュレーションができるのでしょうか？これを知る前にまずはっきりさせる必要があるのは、パスイシミュレーションでは注目タンパク質の濃度の時間的変化を求めることが目的である、ということです。これが分かれば、注目タンパク質がどのように細胞に影響するのかを知ることができます。例えば 1 章で述べた MT1-MMP の時間変化を知ることができたとします。その活性が長時間継続すれば浸潤にとって脅威となるでしょう。しかし活性が一過性ならば脅威ではないかもしれません。このように、注目タンパク質の時間変化を知ることには大きな意義があります。

さて本題に入ります。どのようにしたら微分方程式からタンパク質の時間変化の様子を知ることができるのでしょうか？3 章で述べたように、化学反応式から得た微分方程式はタンパク質の濃度の時間変化率です。そこで現時点 t_0 の変化率 A_0' を使えば、 t_0 からほんの僅かだけ時間が進んだ時刻 $t_0 + \Delta t$ での A の値を求めることができそうです。このもっとも簡単な方法は、時刻 t_0 でのタンパク質の濃度 A_0 の変化率 A_0' が Δt の間継続したと考えると次の時刻 $t_0 + \Delta t$ での A の濃度 $A_{0+\Delta t}$ を求めるという方法です（図 3）。つまり t_0 での濃度の変化率が Δt の間は変化せずに継続したと考えると、この間に増加する濃度を $\Delta t \cdot A_0'$ で求めるわけです。濃度の増加分が $\Delta t \cdot A_0'$ ですから、時刻 $t_0 + \Delta t$ での濃度は $A_0 + \Delta t \cdot A_0'$ になります。これを自動車の例で説明すれば、時速 100km で走っている自動車に乗っているとき、30 分後に何キロ先まで行けるかを知りたいと思ったら、誰でも $100\text{km}/\text{時間} \times 0.5\text{時間} = 50\text{km}$ というやり方で計算するに違いありません。図 3 はこれとまったく同じ方法です。これを使って次の時刻また次の時刻と繰り返せば、ずっと先の A の濃度を求めることができるでしょう。これがシミュレーションのやり方の基本です。

しかし心配なことがあります。それは図 3 を見ても明らかなように、この方法で求めた濃度 $A_{0+\Delta t}$ は真の濃度 A_{true} とは違うということです。これはシミュレーションでは避けることができない問題です。従って真の濃度との誤差を如何に小さくするかが重要で、そのための方法がいくつも開発されています。中でもっとも簡単な方法は時間の進み幅 Δt を小さくすることですが、本当にこれで誤差を小さくできるのか調べてみましょう。ここで用いるのは 2) 式の一次反応で、 A についての微分方程式は 8) 式の上の式ですが、実はこれは積分することができます（15) 式）。

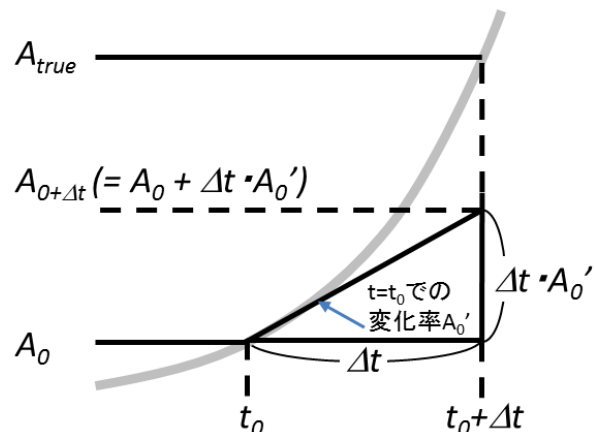


図 3 時刻 t_0 での変化率を使った Δt 経過後の増分の計算法

$$A = A_0 \cdot \exp(-k_1 \cdot t) \quad 15)$$

これがあれば関数電卓で任意の時刻における A の濃度を計算できます。t=0 で A=1 μ M、かつ k₁=5 /s の条件で 15) 式を用いて計算した値を、解析解として表 1 に示しています。

表 1 一次反応のシミュレーション結果と誤差の比較

t (s)	解析解 A (μ M)	オイラー法(手動)						ルンゲクッタ法(A-Cell)	
		$\Delta t=0.1$ s			$\Delta t=0.05$ s			$\Delta t=0.1$ s	
		dA/dt (μ M/s)	A (μ M)	誤差 (%)	dA/dt (μ M/s)	A (μ M)	誤差 (%)	A (μ M)	誤差 (%)
0	1.000E+00	-5.000E+00	1.000E+00	0	-5.000E+00	1.000E+00	0	1.000E+00	0.000E+00
0.05	7.788E-01				-3.750E+00	7.500E-01			
0.1	6.065E-01	-2.500E+00	5.000E-01	-18	-2.813E+00	5.625E-01	-7	6.068E-01	4.441E-02
0.15	4.724E-01				-2.109E+00	4.219E-01			
0.2	3.679E-01	-1.250E+00	2.500E-01	-32	-1.582E+00	3.164E-01	-14	3.682E-01	8.714E-02
0.25	2.865E-01				-1.187E+00	2.373E-01			
0.3	2.231E-01	-6.250E-01	1.250E-01	-44	-8.899E-01	1.780E-01	-20	2.234E-01	1.209E-01
0.35	1.738E-01				-6.674E-01	1.335E-01			
0.4	1.353E-01	-3.125E-01	6.250E-02	-54	-5.006E-01	1.001E-01	-26	1.355E-01	1.217E-01
0.45	1.054E-01				-3.754E-01	7.508E-02			
0.5	8.208E-02	-1.563E-01	3.125E-02	-62	-2.816E-01	5.631E-02	-31	8.225E-02	2.010E-01
0.55	6.393E-02				-2.112E-01	4.224E-02			
0.6	4.979E-02	-7.813E-02	1.563E-02	-69	-1.584E-01	3.168E-02	-36	4.991E-02	2.469E-01
0.65	3.877E-02				-1.188E-01	2.376E-02			
0.7	3.020E-02	-3.906E-02	7.813E-03	-74	-8.909E-02	1.782E-02	-41	3.028E-02	2.736E-01
0.75	2.352E-02				-6.682E-02	1.336E-02			
0.8	1.832E-02	-1.953E-02	3.906E-03	-79	-5.011E-02	1.002E-02	-45	1.837E-02	3.132E-01
0.85	1.426E-02				-3.758E-02	7.517E-03			
0.9	1.111E-02	-9.766E-03	1.953E-03	-82	-2.819E-02	5.638E-03	-49	1.115E-02	3.691E-01
0.95	8.652E-03				-2.114E-02	4.228E-03			
1	6.738E-03	-4.883E-03	9.766E-04	-86	-1.586E-02	3.171E-03	-53	6.765E-03	4.015E-01

* 実用的には、誤差が表 1 のルンゲクッタ法 (A-Cell) より遥かに小さく (~1E-8%) なるように Δt を設定します。

表中オイラー法と書かれた列の dA/dt は 8) 式に値を代入して得た値で、次の時刻の A は

$$A_{t+\Delta t} = A_t + (dA/dt)_t \cdot \Delta t = A_t - k_1 \cdot A_t \cdot \Delta t \quad 16)$$

で計算し (t=0 の時の A の値は初期値である 1 μ M が入っています)、 $\Delta t=0.1$ s と 0.05s の 2 種類の結果を示しています。赤い点線で囲った t=0.5s の時を比較すると、 Δt が小さい方 ($\Delta t=0.05$ s) が解析解に近く、誤差も小さくなっています。ルンゲクッタ法は A-Cell で採用している方法で、この方法ではオイラー法よりはるかに誤差が少なくなっています。このように、微分方程式さえ求められればシミュレーションができることが分かりました。

1 章から 4 章を通じて、パスイシ→化学反応式→数式 (微分方程式) →シミュレーション、がついに繋がりました。すなわちパスイシを出発点として順次この変換を行えば、シミュレーションができるわけです。シミュレーションは数式 (やルール) に基づいて行うので、通常の生物学では大きな問題にならない部分も厳密に扱わなければなりません。シミュレーションを理解する時には、意識にも少々変換が必要かもしれません。

終わりに

ここまで読めば、なぜパスウェイを出発点にしてシミュレーションができるのか、理解できたことと思います。これからは論文にパスウェイの図が出てきたら、これを化学反応式に置き換えられるだろうか、置き換えたとしたらどうなるだろうか、などと考えながら読んではいかがでしょうか。

しかし実際にシミュレーションを始めようとする、またははっきりさせなければならないことがあります。その第一は、パスウェイから化学反応式に変換できたとしても微分方程式を計算するプログラムはどうしたら作れるのか、プログラムを作ったとしてもどうやってコンピュータに実行させるのか、という問題です。これに加えて、化学反応式から微分方程式に変換できることは分かったが、複雑になると面倒だけでなく、間違わないようにできるのか、といった問題も頭に浮かぶことでしょう。しかし4章の最後で述べたように、この変換や方法は厳密なルールに基づいています。これらが厳密ならば、プログラムで自動的に行わせることが可能なはずで、A-Cellはそのために開発されたソフトウェアです。A-Cellを使えば、図2に示す変換の内、化学反応式→数式（微分方程式）→シミュレーションの変換をほぼ自動的に行うことができます。特に化学反応式を微分方程式に変換してプログラムを作るところまでを、完全に自動化しています。A-Cellを使えば、思考の資源をパスウェイ→化学反応式の変換と、シミュレーション結果の解析に集中させることができます。

お気づきのように、このパスウェイ→化学反応式の変換の部分とシミュレーション結果の解析の部分は厳密なルールで記述することができないので、コンピュータで自動化することができません。しかしここがシミュレーションの面白いところです。不完全なパスウェイに創造的な補完を行うことで予言に繋がったり、どうしてそうなったのか理由の分からないシミュレーション結果を解析することで仮説を提示し、しかもそれを実験で証明できたりするのです。このもっとも面白くてもっとも重要な部分に思考の資源を集中させるためにも、コンピュータができるところは任せるのが賢い進め方です。

本小冊子はパスウェイシミュレーションに話題を絞って解説しました。しかしパスウェイで表現できるタンパク質の相互作用が、細胞のメカニズムのすべてでないことはご存じのとおりです。シミュレーションの入口としてはパスウェイシミュレーションが適していますが、その先にある「細胞シミュレーション」へと歩むと、思いもよらないことに遭遇するに違いありません。

付録：MT1-MMP パスウェイの化学反応式

図1にMT1-MMPのパスウェイを描きましたが、このMT1-MMPのパスウェイから化学反応式を書こうと試みた方もいるかもしれません。そんな方のために一例を図4に示します。すでに出てきていますが、1)、5)、6)式を含めてすべて書きます。なお、ここではより分かり易くするために、MT1-MMPをM14、TIMP-2をT2、proMMP-2をpM2、MMP-2をM2と表記しています。またMMP-2によるECM分解は省略してあります。

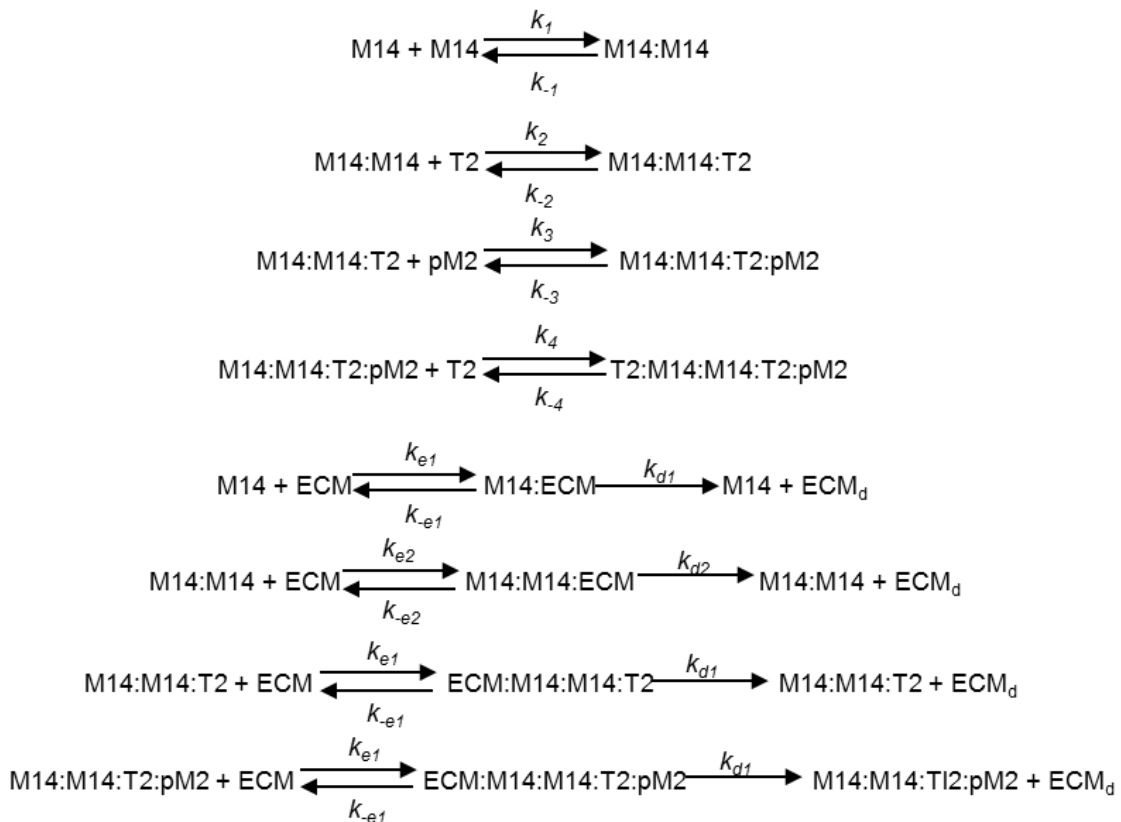


図4 図1のMT1-MMPの活性制御とECM分解の化学反応式。

結構複雑ですが少し根気を出せば書けるので、自分で書いた反応式と比較してみてください。パスウェイから反応式へ変換するやり方を良く理解できると思います。図4は正解というつもりではありません。書き方は一種類ではないので、これはあくまでも参考です。パスウェイシミュレーションの第一歩であるパスウェイから反応式への変換ができることを実感していただくのが重要です。

ところが図4のような反応式を初めて見た時には、すぐには全体構造が分かりません。これは反応式がいくつも並んで書かれているので、反応式間の関係が分かりにくいからです。しかし A-Cell では図5のように書くことができるので反応式間の関係を明示でき、今度は一目で全体構造が理解できます。実際、図5は図1のパスウェイに近い構造で書かれています。

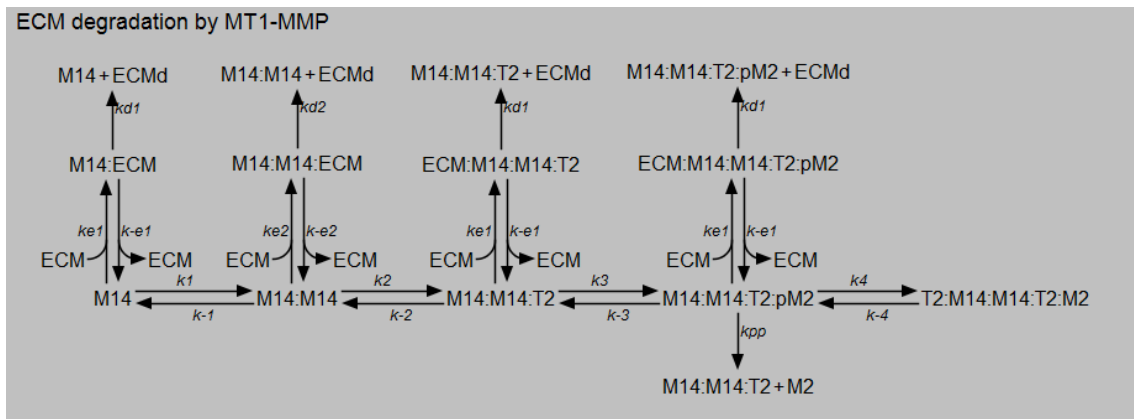


図5 図4と同じ反応式を A-Cell で書いたもの。

もちろん A-Cell で図4のように書いてもかまいません。しかし図5の方が分かり易い表記であることは明らかなので、このような書き方をお勧めします。その理由は実際にシミュレーションを行って結果の解析をする段階で、なぜそうなったのかを明らかにしようとすると、どうしても反応式に戻って考える必要が出てきます。そのときに分かり易い表記をしていれば、素早く原因にたどり着くことができるからです。

図4や図5のシミュレーションは無償版 A-Cell で実行できるので、試してみてください。濃度や速度定数は <http://tc-simulations.com/homepage/models/>にある「初級: MT1-MMP」からダウンロードできる A-Cell モデルファイルにあるので、それを参考にしてください。このモデルは出発点のパスウェイが図1とは異なるので、反応式も図4や図5より複雑です。サイエンスという点では「初級: MT1-MMP」にあるモデルの方が正確です。しかし本小冊子は研究の紹介を目的にしてはいないので、簡単化したパスウェイで説明しました(もっとも、過去にはこの簡単化パスウェイでの論文が発表されていました)。余裕があれば、図4や5と「初級: MT1-MMP」の反応式の両方のシミュレーションを行って、結果がどう違うかを比較すると、パスウェイシミュレーションの重要性がより理解できるでしょう。

10 ページで理解するパスウェイシミュレーション

2015 年 11 月 14 日 第 1 版発行

著者 市川 一寿

発行 株式会社 True Cell Simulations

<http://tc-simulations.com/homepage/>
