

冗長な制御系におけるコスト・スピード・トレードオフと使い分け戦略 Cost-speed trade-offs and utilization strategies in redundant regulatory system

廣中謙一¹, 黒田真也¹

¹東京大学大学院 理学系研究科生物科学専攻

Ken-ichi Hironaka¹, Shinya Kuroda¹

¹Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, University of Tokyo

1. はじめに

生物はしばしば同じ機能を果たす手段を複数備えており、環境に応じて手段を使い分けたり、あるいは同時に複数の手段を併用したりする。こうした冗長性を持つシステムは生物の様々なスケールで見られ、マクロな例としては複数の関節を備えた運動制御系(Todorov, 2004; Todorov and Jordan, 2002)、ミクロな例としてはアイソザイムが支配する生化学反応系(Ihmels et al., 2004; Kafri et al., 2006)などが挙げられる。一般的に、冗長化の利点はシステムのロバストネスの向上、つまりひとつの手段に障害が発生した際に予備の手段がバックアップとして働くことでシステム全体としての機能が損なわれないことだと理解される。しかしながらロバストネスは、システムに障害が起きていない状況で生物が複数の手段を使い分けしていることの説明にはならない。常態的な使い分けが起きる理由を適応進化の観点から考えると、まず複数の制御因子が何かしらの側面で違う性質を持ち、それぞれの制御因子が異なる文脈で他方に対して優越性を持っているのが自然だろう。本研究では特に、制御因子が持つ性質の中でも普遍的に定義可能なコストとスピードという2つの性質を切り口にして、どのようにして冗長な制御因子を使い分けることが最適かという問題を理論的に考察する。

2. 単独使用モデル

複数の制御因子が存在するときの戦略として、大別して(i)その中から一つ選んで単独で使うケースと(ii)複数の制御因子を併用するケースの2種類が考えられる。本稿では紙面の都合のため、前者のケース(i)についてのみ述べる。

使用する制御因子の活性レベルを $R(t)$ と置こう。制御系の目的は、活性レベル $R(t)$ を目標値 R_{goal} に近付けることである。よって、たとえば自乗誤差の時間積分

$$\phi_{\text{error}} = \int (R_{\text{goal}} - R(t))^2 dt \quad (1)$$

が最小化すべき目的関数のひとつとして考えられる。もし、活性レベル $R(t)$ が瞬時に(つまり、ステップ関数的に不連続に)値を変えることができるなら、 ϕ_{error} をゼロにすることが可能である。しかしながら、実際の生物学的な制御因子は時間に対して連続的に量が増減する。ここでは制御因子の変化を記述するダイナミクスとして、転写翻訳やリン酸化反応など多くの生化学反応を近似できる一次遅れシステムを採用する：

$$\frac{dR}{dt} = \beta - \alpha R \quad (2)$$

ここで β は産生速度、 α は分解率である。2つのパラメータを定常値 $R_\infty = \beta/\alpha$ と時定数 $\tau = 1/\alpha$ に取り直せば、ダイナミクスは次のように書き直される：

$$\tau \frac{dR}{dt} = R_\infty - R \quad (3)$$

制御因子の活性レベルの初期値を 0 としたとき、この解は、

$$R(t) = R_\infty \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \quad (4)$$

である。よって、定常値を目標値に固定する ($R_\infty = R_{\text{goal}}$) と、制御エラーは

$$\phi_{\text{error}} = \int \left(R_\infty e^{-\frac{t}{\tau}}\right)^2 dt \quad (5)$$

となる。これは時定数の単調増加関数であり、制御因子のスピードが速いほど制御エラーは小さいことを意味する。

次に、制御因子の生成にかかるコストを考えよう。制御因子を 1 分子 (活性レベルの最小単位) 生成する反応で消費される ATP の数を化学量論コストと呼び、 c_s で記す。化学量論コスト c_s は、時定数 τ と同様、各制御因子に固有のパラメータである。制御期間の間に消費される ATP の数、つまり制御コストは、

$$\phi_{\text{cost}} = \int c_s \beta dt \quad (6)$$

と書ける。しかし、定常値を目標値に固定する場合、 β は独立なパラメータではない。 β を使わずに制御コストを書き直すと：

$$\phi_{\text{cost}} = \int \frac{c_s R_\infty}{\tau} dt = \int c_k R_\infty dt \quad (7)$$

ここで、新たなパラメータとして速度論コスト $c_k = c_s/\tau$ を導入した。速度論コストは制御因子 1 分子の活性を維持するために消費される単位時間あたりの ATP 数と解釈できる。制御コストは速度論コストの単調増加関数である。つまり、制御因子の化学量論コストが低いほど、また制御因子のスピードが遅いほど、制御コストは小さくなる。

3. コストとスピードのトレードオフ

時定数 τ と化学量論コスト c_s が異なる複数の制御因子の中からひとつ選んで、制御エラー ϕ_{error} ならびに制御コスト ϕ_{cost} を最小化することを考える。制御因子のパラメータが物理化学的/生理学的要請から来る有界集合の中にあるとすると、これは制約条件付きの多目的最適化問題となり、解集合は実行可能集合の境界 (パレートフロント) に現れる。パレートフロント上の任意の 2 点は、お互いにいずれかの目的関数について他方よりも優れており、すなわち目的関数の間にトレードオフ関係 (負の相関) が成立する。いま最小化されるべき目的関数は ϕ_{error} と ϕ_{cost} であるが、これらはそれぞれ τ と c_k の単調増加関数であるため、 τ と c_k の間にも負の相関が

成り立つ：

$$\frac{d\phi_{\text{cost}}}{d\phi_{\text{error}}} < 0 \Rightarrow \frac{dc_k}{d\tau} < 0 \quad (8)$$

ここで、速度論コスト c_k が化学量論コスト c_s を時定数 τ で除したものであることを思い出すと、制御因子のパラメータ間で成り立つ関係式が得られる：

$$\frac{dc_k}{d\tau} = \frac{d}{d\tau} \left(\frac{c_s}{\tau} \right) < 0 \quad (9)$$

$$\Rightarrow \frac{d \log c_s}{d \log \tau} < 1 \quad (10)$$

$$\Rightarrow \Delta \log \tau > \Delta \log c_s \quad (11)$$

式 11 は、冗長な制御因子が有用かどうかは、時定数比 $\Delta \log \tau$ と化学量論コスト比 $\Delta \log c_s$ の大小によって決まることを意味する。例えば、基準となる制御因子に対して時定数が 2 倍である「遅い制御因子」は、化学量論コストが 1.5 倍ならば「遅いけど安い制御因子」として有用である。しかし、化学量論コストが 4 倍ならば「遅い上に高い制御因子」、すなわち基準となる制御因子の下位互換になってしまうため、有用ではない。

ここで興味深いのは、化学量論コスト比では「高い」制御因子が、速度論コスト比では「安い」制御因子になって有用になるという逆転現象である。具体例としては、遺伝子発現による制御とリン酸化による制御の関係が挙げられる。ある反応を司る 2 つの酵素があり、一方の酵素は転写因子によって遺伝子発現レベルで制御され、もう一方の酵素はキナーゼによって翻訳後修飾レベルで制御されているとしよう。タンパク質の半減期は数時間である一方、リン酸化の半減期は数秒である。また、ひとつのタンパク質を生成するには数百から数千の ATP が必要である一方、ひとつのリン酸基を付加するにはひとつの ATP があれば充分である。一見するとスピードの面でもコストの面でも遺伝子発現による制御はリン酸化による制御よりも劣っているため、使うべきではないように思える。しかしこれは化学量論コストで比較した場合であり、速度論コストで比較すると遺伝子発現による制御のほうが安価になる (表 1)。つまり、スピード重視の場面ではリン酸化による制御を行い、コスト重視の場面では遺伝子発現による制御を行うという使い分けが合理的になるのである。

| | Symbol | Phosphorylation | Gene expression |
|---------------------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| Stoichiometric cost [ATPs/copy] | c_s | 1~10 | $10^2 \sim 10^4$ |
| Time constant [sec] | τ | 1~ 10^2 | $10^5 \sim 10^7$ |
| Kinetic cost [ATPs/copy/sec] | $c_k = c_s/\tau$ | $10^{-2} \sim 10$ | $10^{-5} \sim 10^{-1}$ |

表 1. リン酸化による制御と遺伝子発現による制御の比較。リン酸化の時定数は (Kleiman et al., 2011)、タンパク質の時定数は (Schwanhäusser et al., 2011) を参考にした。

式 10 のより直接的で定量的な確認として、先行研究で定量されたタンパク質の時定数 τ と化学量論コスト c_s の関係を両対数グラフにプロットした。図 1 に示されるように、 τ と c_s はほぼ無相関であり、有意な関係は見られなかった ($d \log c_s / d \log \tau = 0$)。このことはタンパク質のラ

ランダムな部分集団が平均的にはパレート最適の条件を満たすことを意味する。もちろん、すべてのタンパク質を母集団とすることは機能が同等であるという冗長性の前提に反するため、今後はより詳細な層別分析によって検証していく必要がある。

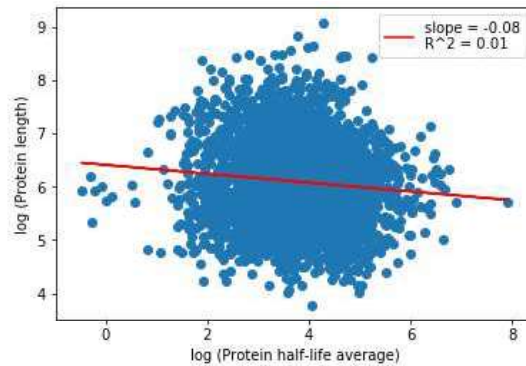


図1：タンパク質の時定数（半減期）と化学量論コスト（アミノ酸配列長）の関係。

4. 計画期間による制御因子の使い分け

前章では冗長な制御系におけるパレート最適解が「速いけど高い制御因子」と「遅いけど安い制御因子」の間のスペクトラムをなすことを示した。では、具体的にどのような文脈で「速い制御」と「遅い制御」は使い分けられるだろうか。このようなトレードオフ分析を行うには目的関数をスカラー化する必要があるが、今回は加重平均法によってスカラー目的関数を構成した：

$$\phi = w_e \phi_{\text{error}} + w_c \phi_{\text{cost}} \quad (12)$$

$$= w_e \int_0^T \left(R_\infty e^{-\frac{t}{\tau}} \right)^2 dt + w_c \int_0^T c_k R_\infty dt \quad (13)$$

ここで、制御需要が発生している期間の長さを T とし、目的関数の時間積分区間を $t \in [0, T]$ と置いた。このスカラー目的関数 ϕ の等高線を計画期間 T （横軸）と制御因子の時定数 τ （縦軸）に対してプロットしたものが図2である ($c_s = 0.01, w_e = w_c = R_\infty = 1$)。

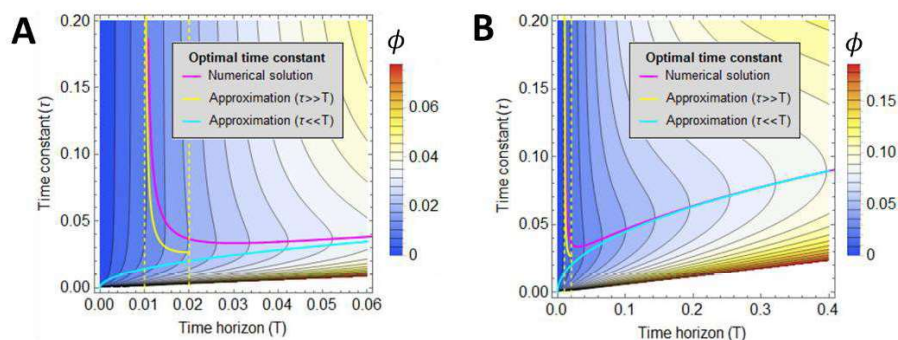


図2：計画期間と制御因子の時定数に対する目的関数の等高線。(A)短い計画期間の領域をクローズアップしたもの。(B)広い計画期間を表示したもの。

図中のマゼンタ線は、与えられた計画期間 T に対して目的関数 ϕ の最小値を与える最適な時定数 τ^* の数値解を表す。解はだまかに言って3つのフェイズに分かれており、計画期間の短い方から順に、近似解を用いて次のように書くことができる：

$$\tau^* \approx \begin{cases} \text{(none)} & 0 < T < T_{\text{inf}} \\ \frac{2}{3} \frac{T^2}{T - T_{\text{inf}}} & T_{\text{inf}} < T < 2T_{\text{inf}} \\ \sqrt{2T_{\text{inf}}T} & 2T_{\text{inf}} < T \end{cases} \quad (14)$$

ここで、最適な時定数が現れる計画期間の下限を $T_{\text{inf}} = w_c c_s / (w_e R_\infty)$ とおいた。第1フェイズ ($0 < T < T_{\text{inf}}$) は、計画期間がほぼ0に等しい場合であり、このとき最適な時定数は存在しない。つまり、そもそも制御因子を全く作らないほうが良いことを意味している。第2フェイズ ($T_{\text{inf}} < T < 2T_{\text{inf}}$) は、計画期間が短い場合であり、計画期間が長くなるほど最適な時定数は小さくなる (図中のイエロー線)。第3フェイズ ($2T_{\text{inf}} < T$) は、計画期間が十分に長い場合であり、計画期間が長くなるほど最適な時定数が大きくなる (図中のシアン線)。

まとめると、計画区間が非常に短い例外的なケース (第1, 第2フェイズ) を除けば、「計画期間が長いときは遅い制御を、計画期間が短いときは速い制御を使う」という直感的にも理にかなった戦略が有効であることがわかった。

5. 展望

本稿では、制御因子が持つコストとスピードの間のトレードオフに注目して、冗長な制御因子をどのように使い分けるべきかという問題について理論的考察を行った。今回は紙面の都合上、制御因子を一つ選んで単独で使う戦略についてのみ記述したが、現実にはもちろん複数の制御因子を同時に併用するという戦略も考えられる。こちらは制御因子の産生速度を制御入力とした動的最適化問題になり、もう少し煩雑な計算が必要になるが、より多彩な制御戦略が現れることが期待される。

6. 参考文献

- Ihmels, J., Levy, R., Barkai, N., 2004. Principles of transcriptional control in the metabolic network of *Saccharomyces cerevisiae*. *Nat. Biotechnol.* 22, 86–92. doi:10.1038/nbt918
- Kafri, R., Levy, M., Pilpel, Y., 2006. The regulatory utilization of genetics redundancy through responsive backup circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 11653–11658. doi:10.1073/pnas.0604883103
- Kleiman, L.B., Maiwald, T., Conzelmann, H., Lauffenburger, D.A., Sorger, P.K., 2011. Rapid Phospho-Turnover by Receptor Tyrosine Kinases Impacts Downstream Signaling and Drug Binding. *Mol. Cell* 43, 723–737. doi:10.1016/J.MOLCEL.2011.07.014
- Schwanhäusser, B., Busse, D., Li, N., Dittmar, G., Schuchhardt, J., Wolf, J., Chen, W., Selbach, M., 2011. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature* 473, 337–342. doi:10.1038/nature10098
- Todorov, E., 2004. Optimality principles in sensorimotor control. *Nat. Neurosci.* doi:10.1038/nn1309
- Todorov, E., Jordan, M.I., 2002. Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat. Neurosci.* 5, 1226–1235. doi:10.1038/nn963