

デバイスオントロジーに基づくシグナル伝達機能オントロジーの構築

高井貴子*1, 溝口理一郎*2, 高木利久*3

- 1) 東京大学大学院 情報理工学系研究科, 2) 大阪大学 産業科学研究所,
3) 東京大学大学院 新領域創成科学研究科

要旨

生物のゲノムと機能の関係を解析するためには、機能データのデータベース開発が必要であるが、これまで機能を記述する首尾一貫した形式がなかったため、データは蓄積されるものの比較や推論が不可能であった。本研究ではデバイスオントロジーを応用してシグナル伝達機能のオントロジーを構築し、これを基準とすると、機能の首尾一貫した記述が可能であることを見出した。

連絡先

高井貴子

東京大学情報理工学系研究科 コンピュータ科学専攻

〒113-0033 文京区本郷 7-3-1

Phone/Fax 03-5841-4694

taka@bi.is.s.u-tokyo.ac.jp

1. 序論

情報科学と生物学の融合分野であるバイオインフォマティクスにおいて、人工知能研究が注目されている。生物学は記述的学問であると言われる。生物学の特徴は知識が概念として蓄積されることである。生物学の急速な発展から、蓄積された概念の量は膨大となり、計算機の助けなしには処理が困難となってきた。その結果、生物学の概念を対象とした人工知能研究とくにオントロジーが注目されている。

生物学は生物の機能を研究する学問であるので、概念の中でも機能概念が特に重要である。本研究では、生物学の概念の中で、シグナル伝達に関する機能概念を対象とする。シグナル伝達とは、生物と環境とのコミュニケーションおよび生物の内部のコミュニケーションに必要となる機構である。環境から病原菌が侵入すればその排除を行う機構や、生体を構成する多数の細胞の働きがバラバラにならないように調節する機構は、シグナル伝達機能の代表例である。

生物学においては、ゲノム解析研究の進展により、生物が持つ全遺伝子が明らかとなっ

た。しかしながら、遺伝子が分かれば生物の機能が分かるわけではない。生物の機能は、人工物と同様に、複数の反応の連鎖で達成される。したがって、機能を達成するための連鎖反応と遺伝子との関連を解析することが重要である。

シグナル伝達は、生体内で起こる連鎖反応の一種であり、上記のコミュニケーションに関係するものを指す。反応の成分となるのは、遺伝子を鋳型として作られるタンパク質、金属イオン、低分子量の化合物である。生物学ではこの連鎖反応をパスウェイと呼ぶ。生物学のテキストにおいて、シグナル伝達パスウェイは図 1B, 図 1C のように表現される。

生体内パスウェイを対象としたデータベース開発においては、シグナル伝達パスウェイと対峙する代謝パスウェイについて、機能とパスウェイの首尾一貫した書式が見出され、それに基づくデータベース開発[Kanehisa 02, Karp 02]、および機能やパスウェイの比較解析が行われている。一方、シグナル伝達パスウェイについては、機能とパスウェイのデータは蓄積されているものの[Kolpakov 98, Shachner 01, Takai-Igarashi 99, van Helden 01]、首尾一貫した記述に基づいていないため、比較や推論ができないだけでなく、データベース統合や検索にも障害となっている。

本研究では、シグナル伝達における機能とパスウェイをデバイスオントロジーの枠組みに当てはめ、機能オントロジーを構築した。さらにこの機能オントロジーを基準とすると、首尾一貫した機能とパスウェイの記述が可能であることを見出したので報告する。

2. 方法と結果

2.1 デバイスオントロジー

本研究では、従来の装置を中心としたデバイスオントロジーのうち、溝口らの拡張デバイスオントロジーの枠組みを用いて概念を定義した。溝口らの拡張デバイスオントロジー[来村 02a, 来村 02b]では、装置 (Device) は振る舞い関係において、振る舞い (Behavior) を行う主体 (Agent) の役割を果たす物理的実体物のロールホルダー概念として定義される。この関係において作用を受ける役割を果たす物理的実体物は対象物 (Object) と呼ばれ、装置の入出力時点における状態 (IO-State) を持つ。装置はさらに他の装置と接続関係と全体部分関係を持つ。

振る舞いは IO-State 間の遷移と定義される。さらに振る舞いは目的論的解釈関係によって、機能 (Function) と結びつけられる。この関係は解釈情報によって制約される。

導管 (Conduit) は装置を特殊化したものであり、「通す」という振る舞いのみを行っているものと定義される。また、媒体 (Medium) 概念は媒体関係において他のものを運ぶ役割を果たす物理的実体物のロールホルダー概念として定義されている。

2.2 デバイスオントロジーを用いたシグナル伝達機能の定義

表 1 に、シグナル伝達の機能概念について、拡張デバイスオントロジーの枠組みを用いて定義した結果を示す。この定義を説明するために 3 種の例を使うことにする (図 1, 2, 3)。

始めの例として用いる「リン酸化反応」は、デバイスオントロジーモデルの適用が直感的に最も理解し易い反応の例である（図 1）。リン酸化反応を物理化学的用語で説明すると、ある分子にリン酸基を付加する反応となる。これをデバイスオントロジーで定義すると次のようになる。リン酸化を触媒する分子（反応 1 では kinase A, 反応 2 では kinase B）を装置と定義する。装置の振る舞いは、反応 1, 反応 2 とも「リン酸化する」である。すなわち振る舞いは、装置の物理化学的作用に相当する。リン酸化反応の作用を受ける分子（反応 1 では kinase B, 反応 2 では kinase C）を媒体として定義する。対象物は、媒体の属性のうち、媒体が装置として働く際に必要となる属性と定義する。例に挙げたリン酸化反応においては、反応 1, 反応 2 とも「リン酸化機能の活性化状態」が対象物と定義される。なぜならどちらの反応における媒体も、次の反応で「リン酸化する」という振る舞いを持つ装置となるからである。

装置は対象物に対して「作用する」という役割を果たし、対象物は逆に作用を受けて状態が変化する[来村 02a, 来村 02b]。図 1 の例の場合には、反応 1, 反応 2 とも、対象物は「リン酸化機能がオフ」の状態から「リン酸化機能がオン」の状態に変化する。この状態変化は、装置が「リン酸化機能をオンにする」という機能で作用した結果である。これが装置のコンテキスト依存性機能である。この機能は、装置の振る舞いを「シグナル伝達」というコンテキストの下で解釈した結果である。導管は、分子（kinase A, kinase B, kinase C）が構成する複合体の内部構造、すなわち複合体内の分子の接触関係と定義する。導管は、対象物を細胞内のある場所から別の場所へ移動させる役割を持つ装置の一種である。図 1 の例の場合には、導管は「複合体内で隣接する場所に移動させる」という役割を持つと定義される。

対象物は、シグナル伝達パスウェイにおける装置の間を「流れる」ものであることが望ましい[来村 02a, 来村 02b]。装置の定義である「分子が装置として働く際に必要となる属性」はこの条件を満たしている。この条件はシグナル伝達における「シグナル」そのものの条件である。すなわち、対象物が「シグナル」を定義している。「シグナル」という概念は、これまで生物学の専門家の間で漠然と使われてきた。本研究では「シグナル」をデバイスオントロジーの枠組みの中で、媒体によって運ばれ装置の作用で変化を受けながら装置の間を流れる対象物である、と定義することができた。この定義によりシグナルの流れを計算機で処理することが可能となる。

また、細胞小器官、複合体、分子の機能ファミリーという概念は、これまでシグナル伝達に関連する概念として重視されていたが、「シグナル伝達」というコンテキストの下でこれらの概念が果たす役割は不明瞭であった。本研究で構築したオントロジーでは、細胞内小器官や複合体概念は導管へ、分子機能ファミリー概念は対象物へ写像されるので、これらの概念間の関係をデバイスオントロジーの枠組みで理解することができるようになった。

2.3 B1 的振る舞い

次に図 2, 図 3 で、別の反応にデバイスオントロジーを適用した結果を説明する。図 2 における反応 1「加水分解反応」は「リン酸化反応」の兄弟概念であり、同様にデバイスオントロジーが適用される。反応 2「複合体形成反応」については、従来とは異なる視点の導入が必要となる。B1 的振る舞いという視点である。

振る舞いという概念には少なくとも以下の 4 つの種類が考えられる[来村 02a, 来村 02b]。B0 的振る舞いとは、対象物の特定の位置における異なる時間点における属性値の変化を表す。B1 的振る舞いとは、対象物が時間とともに装置間を伝わっていることに注目し、その同一とみなせるものなどが装置に入力された時点における値と出力される時点における値の変化を表す。B2 的振る舞いとは入出力の時点ではなくて装置の内部での対象物の変化や、装置自体の動作を表す。B3 的振る舞いは同じレベルの主体への作用を表す。拡張デバイスオントロジーにおける振る舞いとは B1 的振る舞いを指す。

これまで生物学において、複合体形成反応は B3 的振る舞いとして概念化されていた。すなわち複数の分子（主体）の空間軸上の相互作用として概念化されていた。データベース開発においても B3 的振る舞いとしてモデル化されていた。一方図 1 の例で示したように、リン酸化反応は従来 B1 的振る舞いとして概念化されており、データベース開発においても B1 的振る舞いとしてモデル化されていた。すなわちこれまでのデータベース開発においては、異なる種類の振る舞いが混在していた。これは、振る舞いおよび機能の推論には不利である。

本研究では、複合体形成反応を B1 的振る舞いに変換するために、アロステリック制御反応という概念を導入した。アロステリック制御とは、結合により分子の形状の変化を引き起こし分子の機能を変化させることを指す。アロステリック制御という概念は古くから生物学に存在していたが、シグナル伝達の解釈においては、あまり用いられていなかった。アロステリック制御は B1 的振る舞いである。複合体形成反応をアロステリック制御反応に変換すると、装置はアロステリックエフェクタ、対象物はアロステリック制御される分子の属性、として定義される（図 2A）。

複合体形成反応以外にも、B1 的振る舞いでない概念が存在する。図 3 にその例を示す。図 3 の反応 2 は、従来「チャンネルが開く」と概念化されていた反応である。「チャンネルが開く」は B2 的振る舞いである。B1 的振る舞いに変換すると「チャンネルを通して移動させる」となる。装置はチャンネル分子、対象物はチャンネルを通して移動させられる分子の属性、として定義される（図 3A）。その他振る舞いに関する考察結果を表 2 にまとめた。

振る舞いおよび機能を B1 的变化に統一することの強みは大きく 2 点ある。1 点目は、機能を機能分解階層で組織化できることである。シグナル伝達においては図 1,2,3 に示したような対象物を一段階でオンにする反応の他に、多段階活性化と呼ばれる多段階でオンにする反応系列が存在する。図 4 にその例を示す。例えば「核移行機能をオンにする」という機能は、一段階の反応で達成される場合と多段階の反応で達成される場合がある。図 4A では二段階の反応で達成される例を示している。多段階活性化における反応系列と機能との

関係は、機能分解木（図 4C）[来村 02a, 来村 02b]で定義される。図 4A の反応 1 と反応 2 は「核移行機能をオンにする」という機能の部分機能（反応）であることが分かる。このように多段階活性化と機能の関係を明示したモデル化はこれまでなかった。機能達成階層（図 4C）はシグナル伝達機能を適切に組織化し、「この機能（反応）系列はシグナル伝達として妥当か」「この機能（反応）系列でどのような機能が達成されるのか」という問いに対する回答を助け、ある機能を達成するシグナル伝達の設計を支援するものである。本研究ではこれを始めて構築した。

シグナル伝達の振る舞いを B1 的变化に統一することによる強みの 2 点目は、代謝パスウェイとシグナル伝達パスウェイの比較が可能となったことである。代謝パスウェイでは従来すべての振る舞いや機能が B1 的变化として概念化されている。したがってシグナル伝達の振る舞いや機能を B1 的变化に変換することにより、両者の比較が可能となる。図 5 に比較の結果明らかとなった両者の特徴を示す。シグナル伝達パスウェイの特徴は、パスウェイが装置を活性化しながら進むことである。一方代謝パスウェイでは、すべての装置があらかじめ活性化されている。両者の違いは、装置の接続関係（接続トポロジー）から明らかである（図 5）。これまで代謝パスウェイとシグナル伝達パスウェイを分類する基準がなかったが、デバイスオントロジーに基づく装置の接続関係は、両者を分類する基準を与えている。

シグナル伝達パスウェイでは、次に活性化される装置の選択（装置の接続関係）を導管が決定している（図 5A）ので、導管の果たす役割は大きく、導管の機能を適切に分類して定義することが重要となる。導管の is-a 階層を図 6 に示す。導管機能の分類により、これまで反応として概念化されていた「複合体形成」の機能の一部は、「複合体の隣接する場所に移動させる」という導管の機能であることを明らかとなった。一方代謝パスウェイでは、装置があらかじめ活性化され接続関係も固定されているので、導管を明示する必要がない。「複合体形成」概念に含まれていた導管機能の分離も、シグナル伝達の振る舞いを B1 的变化に統一することによって得られた結果である。

図 6 に、本研究で構築した振る舞い、機能、導管の is-a 階層を示す。is-a 階層は「法造」[古崎 02]で構築した。

3. まとめと考察

本研究では、溝口らの拡張デバイスオントロジーをシグナル伝達機能に適用し、下記を行った。

- [1] デバイスオントロジーの定義に必要な、装置、対象物、振る舞い、機能、媒体、導管を定義した。振る舞いと機能は B1 的变化に統一した。
- [2] 機能の is-a 階層を構築した。
- [3] 機能の機能分解木を構築した。

これらの結果、これまで不可能であった下記を可能とできた。

- [1] シグナル伝達におけるシグナルを定義できた。
- [2] 代謝パスウェイとシグナル伝達パスウェイを区別する基準を、両者の装置の接続関係として得ることができた。
- [3] シグナル伝達パスウェイにおける、一段階活性化と多段階活性化を定義し、それらと機能との関係を機能達成階層で定義することができた。
- [4] シグナル伝達に関連する概念として認識されていた、細胞内小器官、複合体、分子の機能ファミリー概念を、デバイスオントロジーに組み込み、各々の概念の関係をデバイスオントロジーの枠組みで定義できた。
- [5] 複合体形成は、「アロステリック制御する」という装置の機能と、「複合体内の隣接する場所に移動させる」という導管の機能を果たしている。これまで両者の機能が混合したまま概念化されていたが、本研究ではこの2種類の機能を分離することができた。
- [6] これまでシグナル伝達における場所の移動に関する概念が不明瞭であったが、それを導管として明示することにより、場所の移動を首尾一貫してモデル化できた。装置と導管を合わせて、シグナル伝達の首尾一貫した記述を提示できた。

これまでシグナル伝達パスウェイの記述が統一されていなかった理由は、「シグナル」という概念が定義されていなかったため、シグナルの流れとしてパスウェイをモデル化できず、コンテキスト非依存性概念である振る舞いレベルでモデル化していたことにある。シグナル伝達には B0-B4 の異なる種類の振る舞いが混在しており（表 2）それらを混在したまま記述していたため、統一した書式がとれなかった。一方、代謝パスウェイも実は振る舞いレベルでモデル化されているのだが、代謝パスウェイには B1 的振る舞いしか存在しないため、そのままで統一した書式が可能となっていた。シグナル伝達のモデル化においては、この事実気づかずに、代謝パスウェイにおけるモデル化をそのまま適用したため、記述の統一ができなかったと考えられる。

本研究で示したオントロジーでは、対象物（シグナル）の属性を定義することができなかった。すなわちシグナルがどういう状態変化を受けているのか定義できなかった。定義できなかった理由は、それが生物学で解明されていないからである。対象物（シグナル）の属性の解明は、適切に基準化された機能データを蓄積し、それがあつた時点で機能列を解析し、シグナルを機能的な側面から再解釈することによって可能となると考えられる。本研究は、その目的に適う機能の基準化を提示するものである。この考えに基づき、本研究のオントロジーを骨組みとするデータベースを設計し、実際にデータの蓄積を始めている。

一般には化学反応を対象にした現象のモデル化にはデバイスオントロジーではなくプロセスオントロジーが用いられるが、我々は本研究の目的にはデバイスオントロジーが相応しいと判断した。シグナル伝達パスウェイをプロセスオントロジーで記述することは可能である。しかしながらその結果は生物学が求めている方向と一致しない。生物学研究のゴ

ールは分子と生物機能の関係を解析することである。したがって機能は分子の作用として記述されなければならない。プロセスオントロロジーは分子の状態変化そのものの注目しているため、主体がなく、分子の機能を定義する目的に相応しくない。一方、デバイスオントロロジーは正にこの記述の枠組みを与えるものである。本研究は、これまで人工物の機能を対象として確立されてきたデバイスオントロロジーの枠組みが、生物の機能にも適用可能であることを示し、その適用が生物学研究の進展に有用であることを示した。

文献

- [来村 02a] 来村、溝口：オントロジー工学に基づく機能的知識体系化の枠組み. 人工知能学会誌. Vol 17, No.1. pp.61-72 (2002).
- [来村 02b] 来村、笠井、吉川、高橋、古崎、溝口：オントロジーに基づく機能的知識の体系的記述とその機能構造設計支援における利用. 人工知能学会誌. Vol 17, No.1. pp.73-84 (2002).
- [古崎 02] 古崎、来村、池田、溝口：「ロール」および「関係」に関する基礎的考察に基づくオントロジー記述環境の開発. 人工知能学会誌. Vol 17, No.3. pp.196-208 (2002).
- [Kanehisa 02] Kanehisa, M., Goto, S., Kawashima, S. and Nakaya, A. (2002) The KEGG databases at GenomeNet. *Nucleic Acids Res*,**30**,42-6.
- [Karp 02] Karp, P.D., Riley, M., Saier, M., Paulsen, I.T., Collado-Vides, J., Paley, S.M., Pellegrini-Toole, A., Bonavides, C. and Gama-Castro, S. (2002) The EcoCyc Database. *Nucleic Acids Res*,**30**,56-8.
- [Kolpakov 98] Kolpakov, F.A., Ananko, E.A., Kolesov, G.B. and Kolchanov, N.A. (1998) GeneNet: a gene network database and its automated visualization. *Bioinformatics*,**14**,529-37.
- [Shacherer 01] Schacherer, F., Choi, C., Gotze, U., Krull, M., Pistor, S. and Wingender, E. (2001) The TRANSPATH signal transduction database: a knowledge base on signal transduction networks. *Bioinformatics*,**17**,1053-7.
- [Takai-Igarashi 99] Takai-Igarashi, T. and Kaminuma, T. (1999) A pathway finding system for the cell signaling networks database. *In Silico Biol*,**1**,129-46.
- [van Helden 01] van Helden, J., Naim, A., Lemer, C., Mancuso, R., Eldridge, M. and Wodak, S.J. (2001) From molecular activities and processes to biological function. *Brief Bioinform*,**2**,81-93.

図表の説明

表 1 シグナル伝達の機能概念を拡張デバイスオントロジーで定義した結果

表 2 生物学の振る舞い概念を B1 的振る舞いへ変換した結果

図 1 「リン酸化反応」をデバイスオントロジーモデルへ適用した例。図 1A：リン酸化反応をデバイスオントロジーで定義した例。図 1B：同じリン酸化反応を表現する、生物学で多用される描画の例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Figure 15-57. ）。図 1C：同じリン酸化反応を説明するテキストの例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Chapter 15. ）。

図 2 「複合体形成反応」をデバイスオントロジーモデルへ適用した例。図 2A：複合体形成反応をデバイスオントロジーで定義した例。図 2B：同じ複合体形成反応を表現する、生物学で多用される描画の例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Figure 15-36. ）。図 2C：同じ複合体形成反応を説明するテキストの例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Chapter 15. ）。

図 3 「チャネルを介して移動させる反応」をデバイスオントロジーモデルへ適用した例。図 3A：チャネルを介して移動させる反応をデバイスオントロジーで定義した例。図 3B：同じ反応を表現する、生物学で多用される描画の例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Figure 15-36. ）。図 3C：同じ反応を説明するテキストの例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Chapter 15. ）。

図 4 多段階活性と機能達成階層の関係。図 4A：「核移行機能をオンにする」という機能を多段階で達成する機能系列について、デバイスオントロジーで定義した例。図 4B：同じ多段階活性化反応を表現する、生物学で多用される描画の例（出典 Molecular biology of the Cell, B Alberts *et al.*, Garland Pub, 4th edition, 2002, Figure 15-65. ）。図 4C：シグナル伝達機能の機能分解木。「核移行機能をオンにする」は「シグナルを移動させる」機能の達成する部分機能のひとつで、達成方式は「輸送体方式」である。「核移行機能をオンにする」を達成する方式は「解離方式」と「解離と安定化方式」があり、後者は「オン装置を解離する」（図 4A の反応 1 はそのインスタンス）と「核移行状態を安定化させる」（図 4A の反応 2 はそのインスタンス）に分解される。

図 5 代謝パスウェイとシグナル伝達パスウェイを区別する、装置の接続関係の違いを示す。図 5A：シグナル伝達パスウェイにおける装置の接続関係。シグナル伝達パスウェイにおける機能（反応）は、機能達成階層で機能分解することが可能である。図 5B：代謝パスウェイにおける装置の接続関係。

図 6 本研究で構築した、シグナル伝達機能の装置の機能、装置、導管装置、構造物、ゴールプロセス概念の is-a 階層を示す。構築は「法造」[古崎 02]を用いた。他に達成方式を定義する part-of 階層を構築した。

表1 シグナル伝達の機能概念を拡張デバイスオントロジーで定義した結果

拡張デバイスオントロ ジーの概念	シグナル伝達ドメインに適用した 場合の定義	生物学の概念の例	写像される生物学の概念
装置 (Device)	化学修飾、結合解離、移動の作 用を与える役割のロールホルダ	リン酸化酵素、アロステリックエフェク ター、阻害分子、イオンチャネル	化学反応、複合体形成反応、 移動反応の反応条件
導管 (Conduit)	細胞内の別の場所に移動させる 役割のロールホルダ	細胞質、膜面、核内の局在、複合体	細胞小器官、複合体
対象物 (Object)	分子の属性のうち、装置として働 く際に必要となる属性	リン酸化機能の活性化状態、アロステリッ ク制御機能の活性化状態	分子の機能ファミリー
媒体 (Medium)	分子 (タンパク質、金属イオン、低 分子化合物)	phospholipase C-beta, Ca(II), IP3	分子の基本属性 (分子名、外部 DBID等)
振る舞い (Behavior)	装置の物理化学的機能	リン酸化する、アロステリック制御する	化学反応、複合体形成反応、 移動反応の機能
機能 (Function)	装置のシグナル伝達機能	リン酸化機能をオンにする, アロステリッ ク制御機能をオンにする	化学反応、複合体形成反応、 移動反応の機能

表2 生物学の振る舞い概念をB1的振る舞いへの変換した結果

生物学の振る舞い概念の例	振る舞いの種類	B1的振る舞いに変換した結果
細胞質中のobjectの濃度が上昇する	B0的振る舞い	チャネルを通してobjectを細胞質へ移動させる
リン酸化する	B1的振る舞い	リン酸化する
チャネル(の通り道)が開く	B2的振る舞い	チャネルを通して移動させる
結合する	B3的振る舞い	アロステリック制御する

図1 「リン酸化反応」をデバイスオントロジーモデルへ適用した例

An unusual feature of a MAP-kinase is that its full activation requires the phosphorylation of both a threonine and a tyrosine, which are separated in the protein by a single amino acid. The protein kinase that catalyzes both of these phosphorylations is called a MAP-kinase-kinase, which in the mammalian Ras signaling pathway is called MEK.

図1C

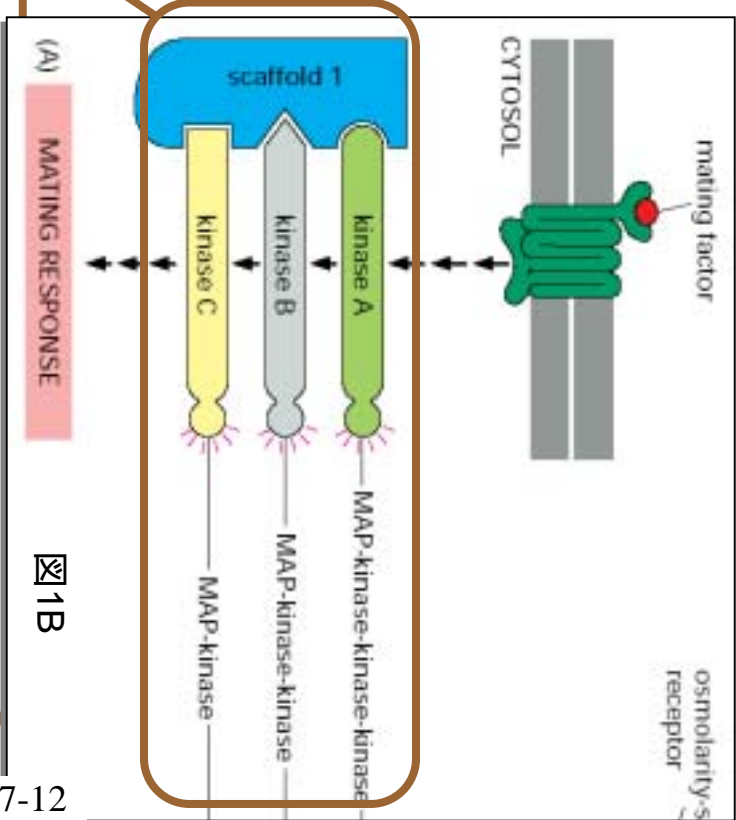


図1B

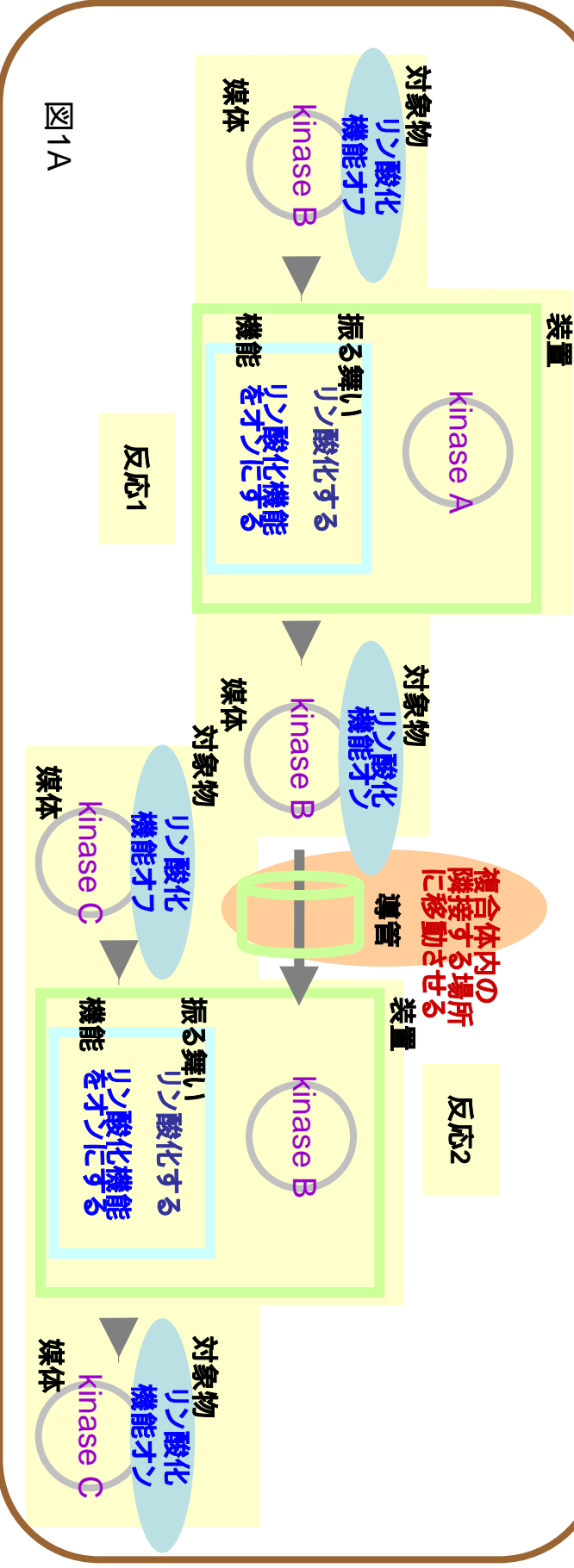


図1A

図2 「複合体形成反応」をデバイスオントロジーモデルへ適用した例

The activated phospholipase cleaves PI(4,5)P₂ to generate two products: inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol.

.....

The activated phospholipase cleaves PI(4,5)P₂ to generate two products: inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol.

図2C

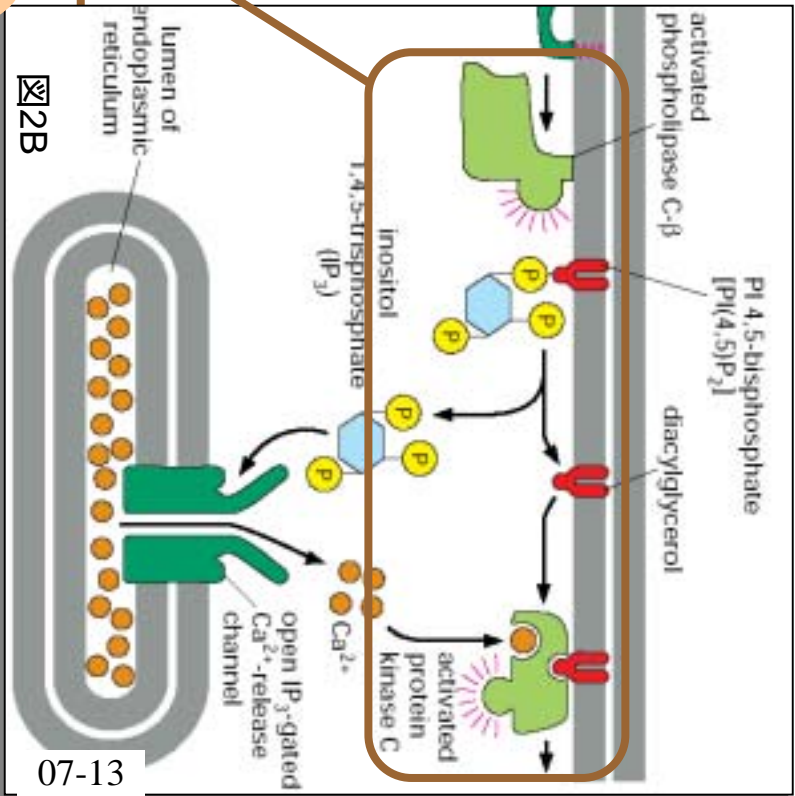


図2B

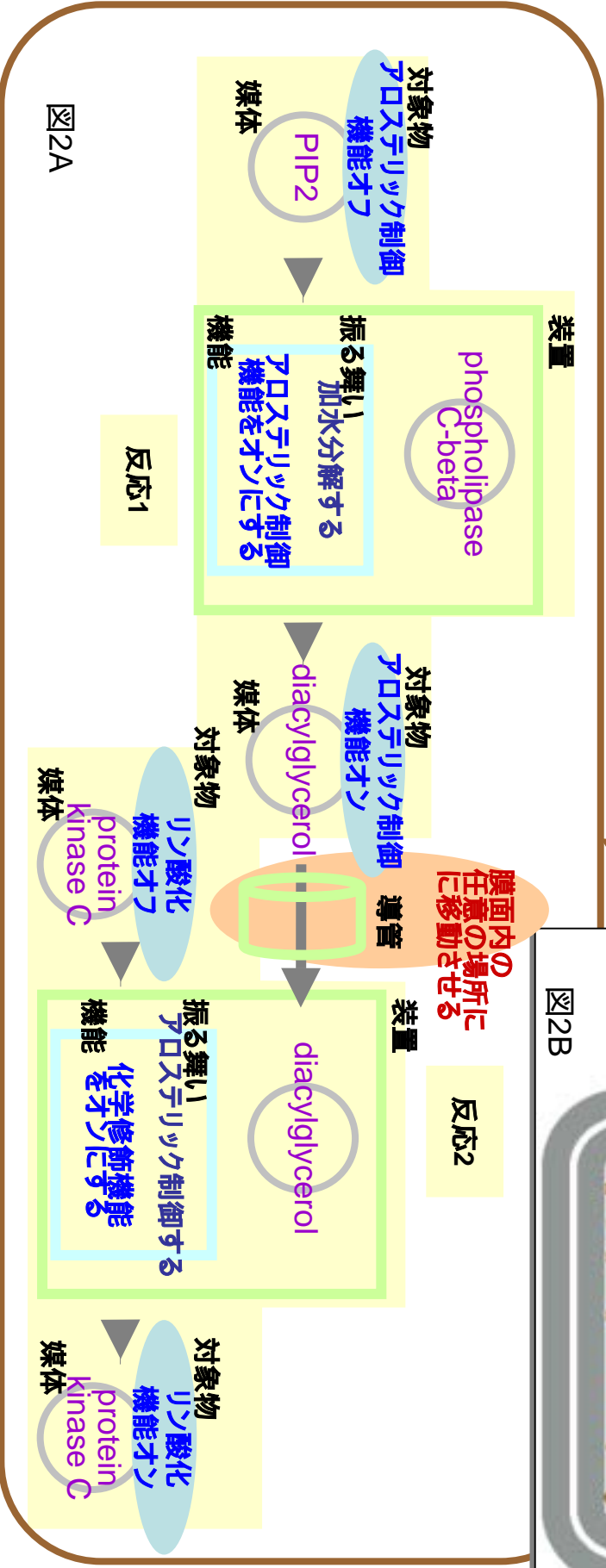


図2A

図3 「チャネルを介して移動させる反応」をデバイスオントロジーモデルへ適用した例

Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) is a small, water-soluble molecule that leaves the plasma membrane and diffuses rapidly through the cytosol. When it reaches the endoplasmic reticulum (ER), it binds to and opens *IP3*-gated *Ca*²⁺-release channels in the ER membrane. *Ca*²⁺ stored in the ER is released through the open channels, quickly raising the concentration of *Ca*²⁺ in the cytosol.

図3C

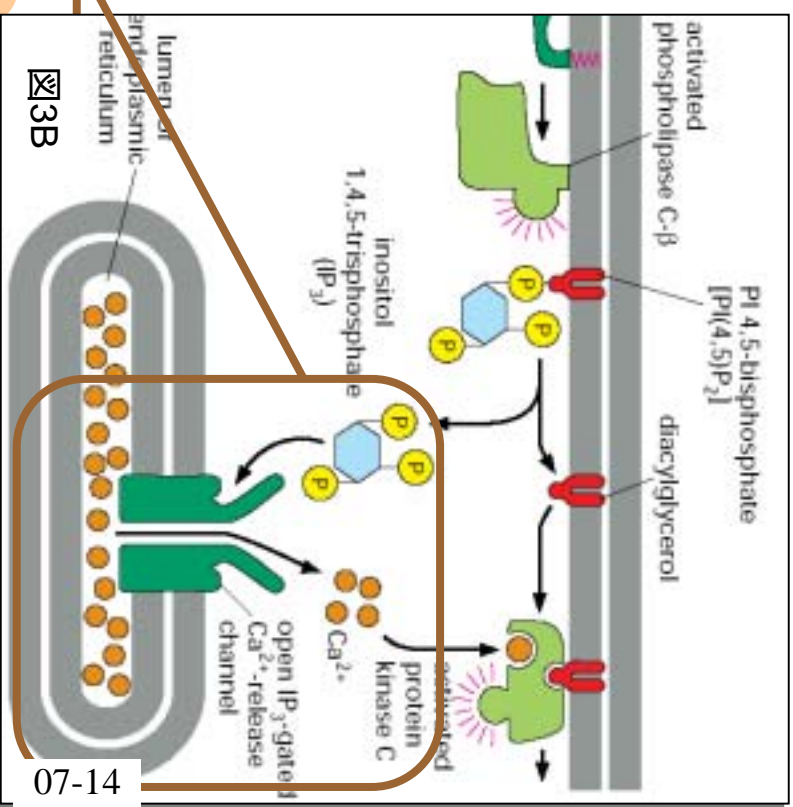


図3B

集合体内の所
に移動させる

対象物

移動機能オフ

IP₃-gated
Ca(II)-released
channel

媒体

装置

IP₃

振る舞い

アロステリック制御する

移動機能を
オンにする

機能

反応1

対象物

移動機能オン

IP₃-gated
Ca(II)-released
channel

媒体

対象物

アロステリック制御

機能をオン

Ca(II)

媒体

装置

IP₃-gated
Ca(II)-released
channel

振る舞い

チャネルを通して
移動させる

アロステリック制御
機能をオンにする

機能

反応2

対象物

アロステリック制御

機能をオン

Ca(II)

媒体

図3A

図4 多段階活性と機能達成階層の関係

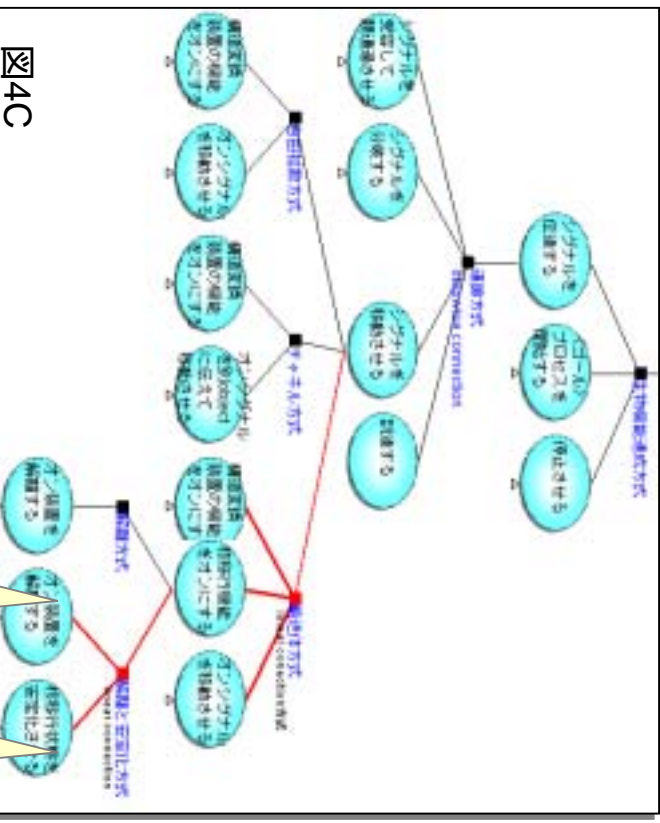
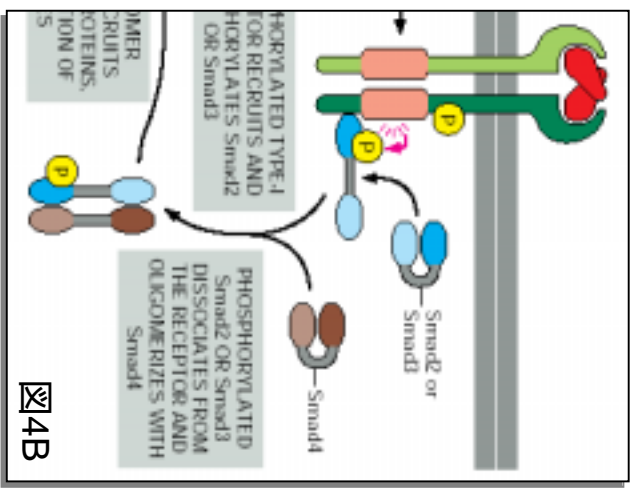
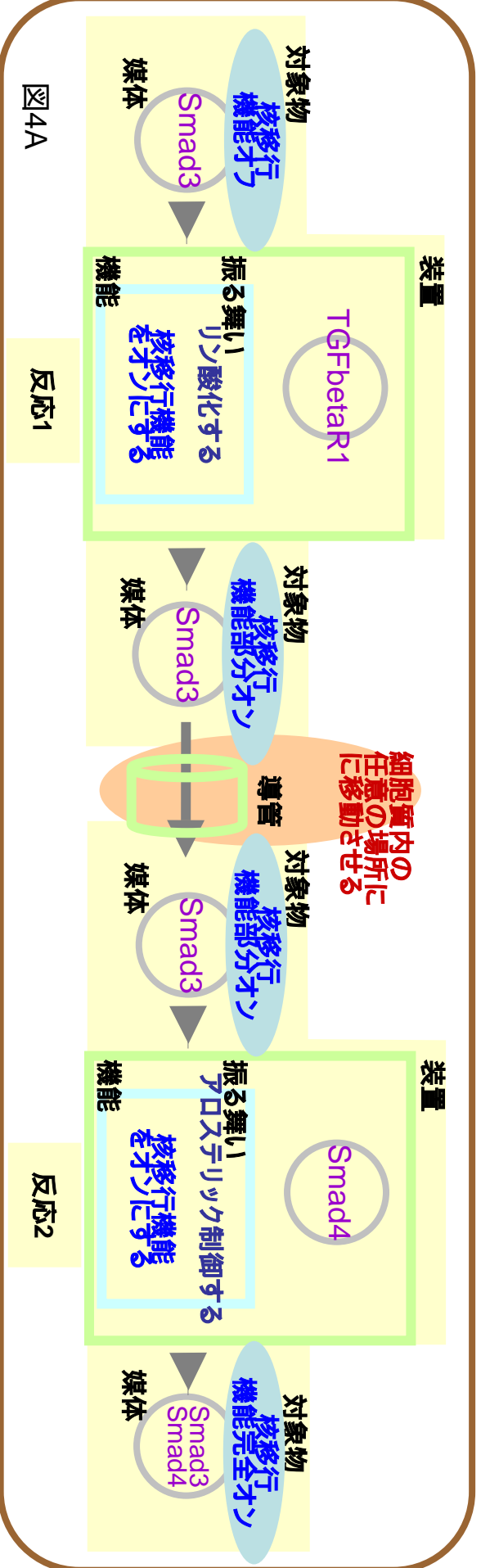




図6 シグナル伝達の機能概念のdis-3階層