

# 生体内化学反応はトポロジーで決まる

岡田 崇 〈理化学研究所 takashi.okada@riken.jp〉

望月 敦史 〈理化学研究所 mochi@riken.jp〉

細胞内では、生命活動を維持するために、代謝系と呼ばれる膨大な数の生化学反応が起こっている。これらの反応は、互いに生成物や反応物を共有することで、(代謝分子をノード、反応をエッジとする)複雑なネットワーク構造を形成している。代謝系のネットワーク構造の情報はデータベース化されており、その巨大なネットワークの全容が明らかになりつつある。

代謝系を調べるための実験のひとつが、酵素の「攪乱実験」である。代謝反応はそれぞれ特定の酵素によって触媒されているが、人為的に酵素量・活性を変化させて、代謝分子たちの濃度がどう応答するかを調べる。攪乱実験は、近年、大規模なネットワークに対して盛んに為されているものの、その計測結果は直観的には理解しがたいことがある。そこで、理論側には、攪乱実験を説明・予測することが求められている。

代謝系に限らずシグナル伝達系など、細胞内の複雑な化学反応の理論研究を進めるには、少なくともふたつの困難がある。ひとつ目は、ネットワーク情報自体が不完全である点である。ふたつ目は、近年の生命科学の著しい発展にも関わらず、各反応の速度関数の関数形やパラメータなどの定量的な情報は依然として乏しい点である。

上記の困難を克服するために、最近われわれは、Structural Sensitivity Analysis (SSA, ネットワーク構造感度解析) という理論的手法を開発した。SSAは、反応系のネットワーク情報のみから、攪乱実験に対する代謝分子の定性的応答(増減)を決定する手法である。

SSAに基づくと、攪乱応答には次のふた

つの特徴が存在することがわかる：1) 酵素の攪乱に対して、ノンゼロの応答を示す代謝分子はネットワークの一部に限られる。2) これらの応答たちはヒエラルキーを作る。実はこれらの特徴の背後には、SSAから証明される、「限局則 (the law of localization)」という数学的な定理が存在する。限局則は、各酵素がネットワークのどの範囲を制御するのかを、ネットワーク構造の言葉で規定する定理である。より具体的には、ある部分ネットワーク $\Gamma$ が「分子の数 - 反応の数 + サイクルの数 = 0」というトポジカルな条件を満たすとき、 $\Gamma$ を触媒する酵素は、 $\Gamma$ の内部の分子にしか影響を及ぼさない、という定理である。このような特殊な条件を満たす部分ネットワークを「緩衝構造」と呼ぶ。

限局則は、生命システムの頑健性がネットワークのトポロジーから生じている可能性を示唆する。というのは、緩衝構造は、その内部の酵素の発現量の揺らぎの影響が外部へ伝播するのを防ぐ働きをするからである。実際、大腸菌の中心代謝系のネットワークには多数の緩衝構造が存在しており、これらは系に頑健性を与えていると考えられる。

SSAおよび限局則は、大きなネットワークの振る舞いを理解したり、データベースのネットワーク情報を検証する際に非常に有用である。これらの理論的手法の実験的な検証・応用はまだ始まったばかりであるが、生命システムをネットワーク構造から理解する基本法則のひとつになると期待する。

## —Keywords—

### 代謝系：

細胞内で起こる化学反応のうち、エネルギー生産や生体の構成要素の合成に関わる反応の総称。各反応は、自発的にほとんど起こらず、特定の酵素(タンパク質)の触媒によって進行する。

### 生命科学のデータベース：

代表的なものとして、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)がある。生物種ごとの代謝系のネットワーク情報などが、ウェブ上に公開されている。

### 攪乱実験：

特定の遺伝子を改変したり、あるいは薬剤を投与することで、細胞内の酵素の量を操作し、細胞の振る舞い(ここでは特に代謝分子濃度)がどう変化するかを調べる。

### ネットワーク構造感度解析：

ネットワークの構造に基づいて、酵素の攪乱のもとで、代謝分子濃度がどう変化するかを決定する数理手法。

### 限局則・緩衝構造：

部分ネットワークがある条件を満たしているときに(緩衝構造)、その内部の反応を触媒する酵素たちは、その内部の代謝分子濃度のみに影響を及ぼしうる、という数学的定理。