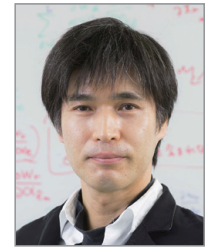


[植物と情報処理] <カテゴリ② 植物学を加速する情報処理技術>

2.2 生命システムの解明を加速する ネットワーク構造理論

応
般

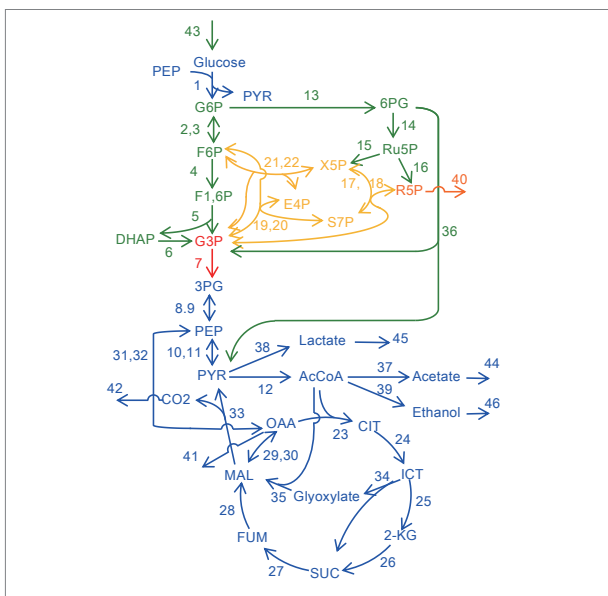
望月敦史 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所



生命の反応ネットワーク

生体内で起こる多数の化学反応は、生成物や反応物を共有する形で連鎖的につながり、ネットワークを形成することが知られている。このシステム全体のダイナミクスから細胞の生理機能が生まれ、さらに反応を司る酵素の量や活性が変化することで生理機能の調節が行われると考えられている。

たとえば、[図-1](#)は中心代謝系と呼ばれ、バクテリアからヒトまでさまざまな生物種が備える普遍的な反応系である。中心代謝系の反応群が働くことで、糖がより小さな分子に分解され、その過程で化学エネルギーがATP（アデノシン三リン酸）として取り出される。



■ 図-1 大腸菌の中心代謝系の反応ネットワーク。28種の化学物質と46種の化学反応を含む。色は図-4に対応²⁾。

実験的に同定されたネットワークに対し、そこから生まれるダイナミクスを明らかにすることが、数理学や情報科学に求められている。しかし、複雑なシステムの動的振る舞いをネットワーク情報だけから議論することは、大変に難しい。これに対して我々は、酵素の量や活性の変化がもたらすシステムの定常状態の応答を、反応ネットワークの構造だけから決定できる数理理論を開発し、構造感度解析として展開してきた^{1), 2)}。本稿では、構造感度解析を実際の生命システムに適用し、機能解明を進めた例を紹介する。

植物代謝系の構造感度解析

Ferjaniらは彼らの使っているシロイヌナズナの突然変異体で、代謝系の異常、つまり植物の成長に重要な糖であるスクロースの合成量が有意に少なくなっていることを見つけた³⁾。一方でこの突然変異体では、ピロリン酸 (PPi) を分解する酵素の機能が失われていることが分かった。植物初期発生においてフルクトースからスクロースが合成される経路上の2カ所の可逆反応でピロリン酸が副産物として合成される。そこで当初は次のようなストーリーが想定された。ピロリン酸分解酵素が破壊された個体では、ピロリン酸濃度が高くなる。すると[図-2](#)に示したスクロース合成経路上の2カ所の可逆反応の、前向き方向が遅くなる。そのため経路の下流にあるスクロース合成速度が下がるのではないかと。

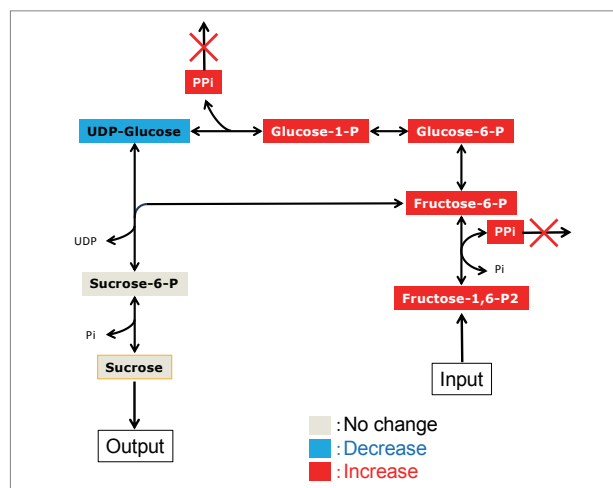
構造感度解析により、植物のスクロース合成経路を解析したところ、期待に反して、ピロリン酸分解

特集 Special Feature

酵素の破壊はスクロースの減少をもたらさないと分かった。確かにピロリン酸分解酵素の破壊により、ピロリン酸や、図-2で赤色で示した4種類の糖の濃度が上昇し、青色で示したUDP グルコースの濃度は減少する。ところがフルクトース 6PとUDP グルコースの合成の結果作られるスクロース 6Pの濃度は変化せず、その下流のスクロースの濃度も変化しない。この結果は、反応速度関数や定数の選択に依存せず、図-2の反応ネットワークであれば、必ずこの通りになる。実際の植物では、確かにピロリン酸分解酵素の変異体でスクロース濃度の減少が観察されている。これは、図-2のネットワーク構造を修正して考え直す必要があることを、意味する。

我々は、さまざまな反応を付加して、それら改変ネットワークにおけるピロリン酸分解酵素の破壊に対する応答を解析した(図-3)。加えた反応のほとんどが、ピロリン酸分解酵素の破壊に対するシステムの応答を変えない。青色で示された4本の反応のいずれかを加えた改変ネットワークだけが、観察された振る舞いを引き起こす。一方で、赤色で示された反応を加えると、観察とは逆にピロリン酸分解酵素の破壊に対してスクロース濃度の上昇を引き起こす。

実際の植物代謝系においても、青で示されたいず



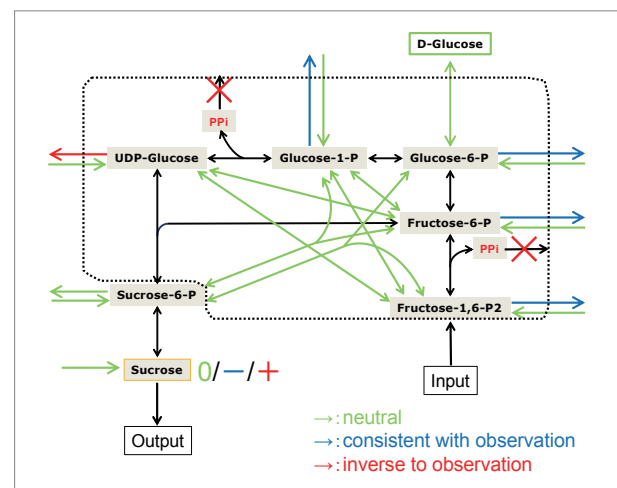
■ 図-2 植物初期発生において、フルクトースからスクロースが合成される際に働く代謝経路。PPI分解酵素がノックダウンされたときの各代謝物の濃度変化を、構造感度解析によって決定し、各分子の色で示した²⁾。赤：増加，青：減少，灰色：変化なし。

れかの反応が存在し、赤で示された反応は存在しないのであろうと予測できる。この予測は後に実験的に確認された。このように、観察された振る舞いと、ネットワークの知識に対して、構造感度解析を組み合わせることで、存在すべき反応を、システム上で具体的に場所を特定して予測することができる。

限局側と緩衝構造

一般に、酵素活性の変化がもたらす化学反応系の応答は、一部の分子や一部の反応速度、つまりネットワーク上の有限範囲にとどまる。この現象の背後には、ネットワーク構造と振る舞いを直接つなぐ、数学的な法則が存在することを、我々は発見した²⁾。化学反応ネットワークの一部が、あるトポロジカルな条件、つまり(分子種の数) - (反応の数) + (サイクルの数) = 0を満たしているとき、その部分構造は次の性質をそなえた「緩衝構造」となる。すなわち、緩衝構造の内部の反応パラメータの変化は、内部の分子濃度と反応速度にのみ影響を与える。緩衝構造外部の分子濃度や反応速度の定常値はまったく影響を受けない。

図-3の代謝系の場合、点線枠内の構造が、緩衝構造の条件を満たす(6 - 11 + 5 = 0)。つまり、



■ 図-3 植物代謝経路(図-2)に、さまざまな反応を加えたときの、Sucrose 応答への効果。点線の枠は反応を加える前のネットワークの緩衝構造。PPI分解酵素の破壊に対して、緑：スクロース濃度の応答は変化しない。青：スクロース濃度は減少。赤：スクロース濃度は増加。

特集

Special Feature

ピロリン酸分解酵素に限らず、緩衝構造中にあるすべての反応酵素の変化が、スクロース6Pやスクロースの濃度に影響を与えない。ピロリン酸分解酵素の摂動がスクロースの濃度に影響を及ぼすようなネットワークの改変は5通りだけあった(図-3)。これらだけが緩衝構造の条件式を壊すことが分かる。

中心代謝系の構造感度解析

数の条件だけで決まる緩衝構造は、さまざまなネットワークに普遍的に現れ、特に大きなシステムでは入れ子状になる。大腸菌の中心代謝系(図-1)には、17個の緩衝構造が含まれ、それらが入れ子関係をなしている。そのため、ネットワーク中の各酵素が変化したときの応答パターンは、図-4に示したような階層構造を示す。具体的には、黄色のボックス内の6つのいずれかの反応に摂動を与えると黄色のボックス内の3種の分子だけが応答し、赤で示された反応7に摂動を与えると赤と黄色の4種の分子が応答し、橙色で示された反応40に摂動を与えると橙色と黄色の4種の分子が応答する。青く示された反応に摂動を与えると(ただ1つの分子だけが応答する11通りの場合以外は)青色のすべての分子が応答し、緑色の反応に摂動を与えると緑、黄、赤、橙、青の分子が応答する。このように、システムのさまざまな反応に摂動を与えたときの応答がそれぞれ限局するだけでなく、応答範囲が互いに包含関係を示す。

緩衝構造の入れ子には機能的・進化的な意味があると考えられる。緩衝構造の働きは、たとえるならば、防火扉によく似ている。内部で起こった変動の影響を内部にとどめ、外側に伝えないような仕組みである。つまり大腸菌の中心代謝系には、酵素の活性の変動をその内部で吸収し外に伝えない防火扉のような構造が17個存在し、それらが入れ子になっていると言える。

今回紹介した構造感度解析は、反応関数の形やパラメータの値などの仮定を用いていないため、得られた結果は、直接実験へ還元できる。つまり予測と計測結果の間に違いがあれば、それはすぐさま既存のネットワーク情報が不十分であることを意味する。理論の側からきわめて強い提言が可能であり、そのことが予測と検証を組み合わせた実証的な研究を可能にしている。別の機会に、予測検証による生命システム解明の具体的な成果をご紹介できれば幸いである⁴⁾。

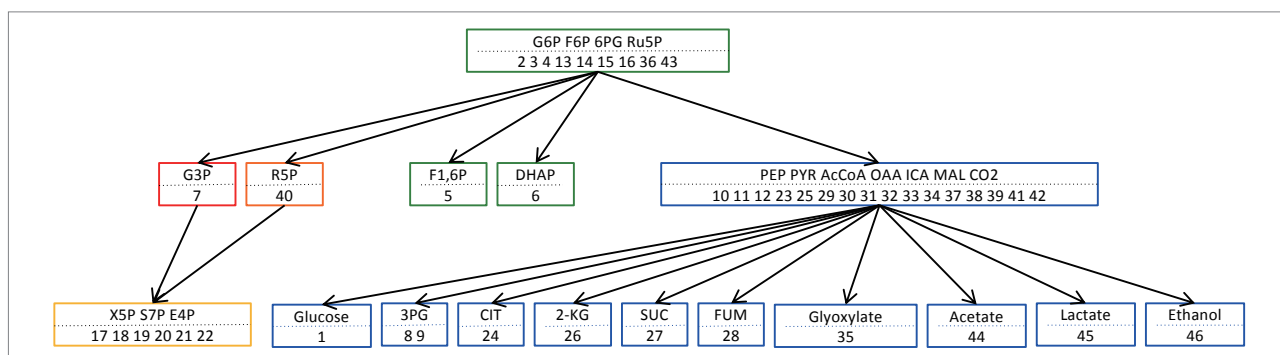
参考文献

- 1) Mochizuki, A. and Fiedler, B. : Sensitivity of Chemical Reaction Networks : A Structural Approach, J. Theor. Biol. 367, 189-202 (2015).
- 2) Okada, T. and Mochizuki, A. : Law of Localization in Chemical Reaction Networks, Phys. Rev. Lett. 117, 048101 (2015).
- 3) Ferjani, A. et al. : Pyrophosphate Inhibits Gluconeogenesis by Restricting UDP-glucose Formation in Vivo, Sci. Rep. 8, 14696 (2018).
- 4) 望月敦史: 理論生物学概論, 共立出版 (2021).

(2021年9月1日受付)

■望月敦史 mochi@infront.kyoto-u.ac.jp

1994年京都大学理学部卒業。1998年九州大学大学院理学研究科博士課程中退。1998年九州大学理学部助手、2002年基礎生物学研究所助教授、同准教授、2008年理化学研究所主任研究員を経て、2018年より現職。専門は数理生物学、理論生物学。



■図-4 大腸菌中心代謝系の摂動応答ネットワーク。各ボックス下部の数字は、摂動を与えた反応酵素を示す。それぞれのボックスおよび下方に伸びる矢印の先にあるすべてのボックス内の化学物質名は、与えられた摂動に応答して濃度変化する物質を示す。色は図-1に対応²⁾。