

# 双安定な酵素反応ネットワークの ヒステリシス損失による探索

岩本 拓巳<sup>1,a)</sup> 仲 隆<sup>2,b)</sup>

概要：細胞内シグナル伝達系には、双安定性を示す系が存在している。細胞内シグナル伝達系を簡単にしたものを酵素反応ネットワークと呼ぶ。双安定性は、細胞内でスイッチ機能やメモリー機能を担う重要な性質であり、その基盤となる双安定な酵素反応ネットワークの理解は、生体システムの解析や合成生物学において重要である。本研究では、双安定性の指標としてヒステリシス損失に着目し、これを利用して双安定な酵素反応ネットワークを探索する。特に、入力化学種の総濃度を指数関数的に変化させて定常状態を推定する緩和法を組み合わせることで、計算負荷を低減しつつ、双安定性検出とネットワーク探索を実現する。

## Exploring bistable enzymatic reaction networks using hysteresis losses

### 1. はじめに

複数の酵素が互いに酵素活性を制御し合う形で連結した反応系を、本研究では酵素反応ネットワークと呼ぶ [1]。酵素反応ネットワークにおいて、双安定性を示すネットワーク構造や反応パラメータを網羅的に探索することは、系の非線形性や次元の増大により計算負荷が大きく、効率的な探索手法の構築が課題となっている。本研究では、双安定性に伴って現れるヒステリシス現象に着目し、その応答曲線が囲う面積として定義されるヒステリシス損失を双安定性の指標として用いる。探索は分割表現を利用し、ヒステリシス損失を求めることで双安定性を示す酵素反応ネットワークを検出する。

### 2. 双安定性とヒステリシス損失

図 1 は、典型的な双安定を示す酵素反応ネットワークで

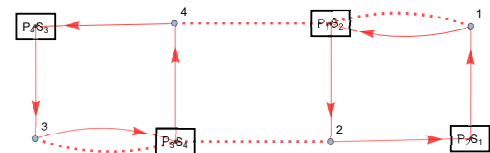


図 1 典型的な双安定を示す酵素反応ネットワーク  
Fig. 1 An enzymatic reaction network exhibiting typical bistability.

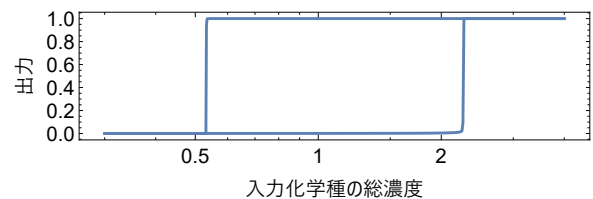


図 2 入力化学種の総濃度と出力の関係  
Fig. 2 The relationship between the total concentration of the input chemical species and the output.

ある。四角で囲われた物は、基質と生成物、赤矢印は反応方向、点線は、矢印で示されている反応の酵素を表している。

図 2 に図 1 に示した酵素反応ネットワークの入力化学種の総濃度と出力化学種の濃度の関係を示す。図 1 では、 $P_1S_2$  と  $P_2S_1$  が入力化学種で、 $P_4S_3$  が出力化学種である。入力化学種の総濃度と出力の関係は、低い入力化学種の総濃度では単安定、中間域では双安定、高い入力化学種の総

<sup>1</sup> 九州産業大学院情報科学研究科  
Graduate School of Information Science,  
Kyushu Sangyo University,  
2-3-1,Higashi-ku Fukuoka,813-8503, Japan  
<sup>2</sup> 九州産業大学理工学部情報情報科学科  
Department of Information Science  
Kyushu Sangyo University,  
2-3-1,Higashi-ku Fukuoka,813-8503, Japan  
a) k25gjk02@st.kyusan-u.ac.jp  
b) naka@is.kyusan-u.ac.jp

濃度では再び単安定となる．このとき，同一の入力化学種の総濃度に対して二つの安定な定常状態が存在する中間領域が形成されるため，単安定 双安定 単安定という構造に対応した四角形状の領域が現れる．本研究では，この中間の四角形領域の面積をヒステリシス損失として定義し，双安定性の大きさを定量的に評価する．

### 3. 緩和法

緩和法では，入力化学種の総濃度を直接，指数関数的に増減させる．順方向と逆方向の応答に分解して評価することで，応答の非対称性を明示的に定量化する [2]．酵素反応ネットワークの数理モデルを式 (1) に示す．

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= f_i(x) + a_i (s_i(s_{T_1}) - x_i) \\ x_i(0) &= s_i(s_{T_0}) \\ \sum_{i \in In} \frac{dx_i}{dt} &= \frac{ds_T}{dt} = \tau(s_{T_1} - s_T) \\ s_{T_0} &< s_{T_1} \end{aligned} \quad (1)$$

$f_i(x)$  は反応項を表す．第 2 項は，入力化学種の総濃度  $s_T$  を指数関数的に増減させる項であり， $s_i(s_{T_1})$  は  $s_{T_1}$  に対する  $x_i$  の定常状態値を与える関数である．係数  $a_i$  は， $x_i$  が入力化学種である場合に正の定数  $\tau (> 0)$  とし，それ以外では 0 とする． $In$  は入力化学種の添え字集合である．緩和法では，まず  $s_i(s_{T_0})$  から出発し， $s_T$  を単調に増加させながら出力化学種の値を記録してアップカーブを取得する．次に， $s_i(s_{T_1})$  から出発し， $s_T$  を減少させて同様に応答を記録することでダウンカーブを得る．ダウンカーブは，式 (1) の  $s_{T_0}$  と  $s_{T_1}$  を入れ替えた数式を使う． $\tau$  はハイパーパラメータであり，乱数を用いて多数の試行を行い，確率的に双安定性を評価する数値計算法であるモンテカルロ法と比較をし，適切な値の範囲を求めている．

### 4. 双安定性な酵素反応ネットワークの探索

探索アルゴリズムでは，まず与えられたノード数に対して，許容される分割表現の集合を生成する [3]．分割表現とは，複数の翻訳後修飾反応の基質と酵素と生成物を，それぞれ， $S_i, E_i, P_i$  とし，それらから構成される酵素反応ネットワークを，同一視する化学種の集合の集合として表現するものである．図 1 の分割表現は  $\{\{E_3, P_3, S_4, E_2\}, \{E_1, P_1, S_2, E_4\}, \{S_3, P_4\}, \{S_1, P_2\}\}$  となる．分割表現には，自然な形で，集合の結合と分割を行う分割修正子を導入することができる．分割修正子をランダムに適宜適用することにより，複数の翻訳後修飾反応からなる酵素反応ネットワークを対象として，双安定な酵素反応ネットワークの探索を行った．探索の評価関数として，緩和法によるヒステリシス損失を用いた．

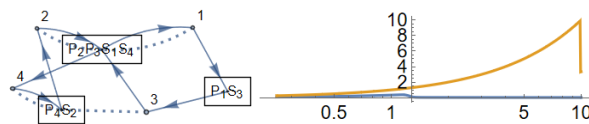


図 3 探索の結果

Fig. 3 Results of the search.

探索で得られた双安定を示す酵素反応ネットワークのひとつと，そのヒステリシス損失を図 3 に示す．図 3 の酵素反応ネットワークのヒステリシス損失の図は図 1 の典型的な双安定の酵素反応ネットワークのものとは異なり，中間領域の四角形状の領域が形成されていない．特に左右の単安定な領域がない．これはこの酵素反応ネットワークの双安定性がリセット可能でないことを示している．リセット可能とは双安定な 2 つの定常状態間をパラメータの値により遷移させられる性質であり，重要である．リセット可能な双安定性を評価するには，評価関数に単安定領域の存在の評価も加味することが必要である．この点については現在検討中である．

### 5. 終わりに

本研究では，双安定性に伴って現れるヒステリシス現象に着目し，応答曲線が囲う面積として定義されるヒステリシス損失を指標として，双安定な酵素反応ネットワークの探索を試みた．その結果，いくつかの双安定性を示す酵素反応ネットワークをみつけることができた．これは緩和法の有効性を示すものである．

### 参考文献

- [1] Bistable Functions and Signaling Motifs in Systems Chemistry: Taking the Next Step Toward Synthetic Cells. *Acc. Chem. Res.*, 58, 428-439 (2025).
- [2] 岩本 拓巳, 仲 隆: 双安定な酵素反応ネットワークのヒステリシス損失による検出 (2025).
- [3] Naka, T.: The partition representation of enzymatic reaction networks and its application for searching bistable reaction systems. *PLoS One*, 17(1), e0263111. (2022).