

触媒反応ネットワークのエナジェティクスによる細胞の状態論

近藤 洋平*

東京大学大学院 総合文化研究科

目次

1	序論	746
1.1	問題意識	746
1.2	目的	746
1.3	構成	747
2	栄養の流入により成長する触媒反応系モデル	747
2.1	モデルの導入	747
2.2	力学系としての性質	750
2.3	エナジェティクス	766
3	化学反応により成長する触媒反応系	772
3.1	growth reaction モデル	772
3.2	エネルギー通貨を含んだモデル	780
4	まとめ・展望	788
4.1	まとめ	788
4.2	展望	788

* e-mail:kondo@complex.c.u-tokyo.ac.jp

1 序論

1.1 問題意識

生命は外界からエネルギーを取り込み、それをを用いて酵素を合成し、DNA を修復し、分子モーターを動かし、自身を維持している。細胞が成長する過程そのものも、栄養の化学エネルギー（もしくは太陽光のエネルギー）から生命体の化学エネルギーへの変換とみることが出来る。エネルギー変換という過程は熱力学において古くから考察されてきた。熱力学のカルノーサイクルは当時黎明期を迎えていた熱機関、すなわち熱エネルギーを力学的エネルギーに変換する機構について考えるために導入された。より具体的な熱機関についても、例えば蒸気タービンに対するランキンサイクルなどがその理解に寄与してきた。近年でも筋肉のアクチン系のようなタイプの化学-力学エネルギー変換を行う分子モーターのモデルとしてファインマンラチェットが考えられ、そのエナジエティクスが議論されている [1],[2]。ではエネルギー変換機関としての細胞のモデルはどんなものになるだろうか。それを、他のエネルギー変換機関と生命とを分ける大きな特徴の一つである成長過程について考えたい。

1.2 目的

生命系において成長のための化学-化学エネルギー変換を担っているのは細胞内の代謝系である。代謝系は多数の化学成分、化学反応が関わっており、化学成分を頂点、化学反応を枝とすればネットワークと考えることが出来る。その構造は代謝マップと呼ばれ、大腸菌、酵母、ヒトなどについて調べられている。さらに代謝系に加え遺伝子の転写、翻訳系を含めると、生命系の成長は細胞内の相互に合成を触媒しあう化学成分のセットによって行われていると見ることが出来る。しかし現存の生命系は進化的に獲得した様々な機能を持ち、それらは互いに干渉しあっているため、反応系から系の成長に関わる部分のみを抜き出すといったことは困難である。

そこで本論文では現存する生命が持つ反応系を直接扱うのではなく、生命系のエネルギーと物質を取り込み成長するという側面のみを抽出したのものとして次の特徴を持つ系を考える。

- 系内部に触媒反応系を持つ
- 外界から流入した物質を用い系自身の要素をつくる
- 系の体積は増加していく

このような系を「成長する触媒反応系」(=プロトセル)と呼び、そのエナジエティクスを理解することを目指す。ここでいう成長する触媒反応系とは純粋な理論的装置ではない。脂質膜内に反応系を封入し、成長と自己複製を行わせることで、実験室において生命系の雛形を構成しようという試みが存在し、膜系の成長、膜内での情報分子の複製などが個別には既に成功している [3][4][5][6][7]。そのような系が持つ性質は上で挙げた特徴を満たしている。それゆえ本論文のモデルは現存する生命系への適用以前に、上のような実験的に構成された系の振る舞いを説明できる必要があり、それを通して合成されたプロトセルと細胞の間のギャップを理解し、また埋めていくことができるだろう。

触媒反応系を通して生命系を理解しようという試みは過去にもダイナミクスの力学系による定式化と共に、特に生命の起源の文脈において成されて来た [8][9][10]。最近では Kaneko, Furusawa らは相互触媒反応ネットワークモデルによって現在の細胞に見られる mRNA の発現量分布の Zipf's law や代謝系のネットワークのスケールフリー性の再現に成功している。[11][12]。

これらの成果を踏まえ、本論文では触媒反応系の力学系モデルに対してそのダイナミクスとエナジェティクスを考える。その確立のためには系の発熱や効率などのエネルギー論的な量が環境や内部反応ネットワークの構造、系の内部状態にどのように依存するかを知らなくてはならない。最終的には以下の問いに答えることが出来るようになることを目指す。

生命系は遺伝的に同一でも、環境に応じて、または揺らぎによって異なる状態をとりうる。よく知られている例として大腸菌の対数増殖期と静止期がある。この状態間のシフトは栄養条件の変化によって起こり、それぞれで大きく異なる代謝状態を持つように見える。また多細胞生物に普遍的に見られる細胞の癌化も、異なる代謝状態への移行と見ることが出来る。これらをエネルギー的側面から特徴付けることは可能なのだろうか？

さらにそのような生命系の状態及びエナジェティクスを例えば成長速度や栄養流入速度、発熱といった少数の巨視的な変数で記述することは出来るのだろうか？

1.3 構成

2章では系への物質流入によって成長する触媒反応系のモデルを導入し、物質流入と内部反応のタイプが異なる場合について比較検討する。特に、栄養成分の流入や化学反応のスキームの違いによってどのような変化が生まれるかをみる。さらにその振る舞いの粗視化した記述を試みる。

3章では化学反応により成長する触媒反応系のモデル、及び新たにエネルギー通貨分子を考慮したモデルの2つを調べる。そこでは成長のために必要なエネルギーを導入し、効率について論じる。

2 栄養の流入により成長する触媒反応系モデル

2.1 モデルの導入

力学系による成長する触媒反応系のモデル化を行う。基本的な過程として、

- 内部の触媒反応
- 物質流入
- 成長

の3つを考える。これらの導入の仕方がモデルを定義する。モデルの構成にあたり Kaneko, Furusawa, Awazu らのモデルを参考にした [12],[13]。系は N 種類の化学成分を含むとし、成分 i の存在量を連続的に濃度を x_i ($i = 0, 1, \dots, N$) で表せるとする。これにより細胞の状態は各成分の濃度の組 x_i で与えられる。化学反応のスキームとしては $j + mC \rightarrow i + mC$ を考える。ここで i, j はそれぞれ生成物、反応物、 C は触媒であり m はその次数である。触媒 C が複合体として働く場合や、反応が複数のステッ

ブから成る場合は高次の触媒反応になる。そのような反応は生体内ではありふれたものである。反応の kinetics は質量作用則に従うとする。つまり $j + mC \rightarrow$ の反応速度は $x_j x_C^m$ に比例するとする。化学反応ネットワークの構造は

$$Con(i, j, l) = \begin{cases} 1 & (\text{反応 } i + l \rightarrow j + l \text{ が存在する}) \\ 0 & (\text{反応が存在しない}) \end{cases}$$

によって定義されるテンソル $Con(i, j, l)$ で表されるとする。エナジエティクスを議論するため、各化学成分 i に対し標準化学ポテンシャル μ_i^0 を与える。熱力学との整合を保つため、系は詳細釣り合いを満たす必要がある。そのために化学反応は全て可逆であるとし ($Con(i, j, l) = Con(j, i, l)$)、反応 $j \rightarrow i$ の速度定数を k_{ij} と書くとき、 β を逆温度として $k_{ij}/k_{ji} = \exp(-\beta(\mu_i^0 - \mu_j^0))$ を課す。簡単のため速度定数の最大値が全ての反応に共通であるとし、その値が 1 となるように時間スケールをとる。つまり $k_{ij} = \min[1, \exp(-\beta(\mu_i^0 - \mu_j^0))]$ とする。物質流入については次のように定式化する。また、以後は外部から流入する成分を栄養成分と呼ぶ。栄養成分は系の内外の濃度差によって細胞膜を通し拡散してくるとするただし栄養のとりこみにおいてトランスポーターとしての役割を果たす成分 t があるとし、栄養成分 i の流入速度は、対応するトランスポーター成分 t を考え $x_t^n (X_i - x_i)$ に比例するとする。ここで X_i は外界における成分 i の濃度である。現存する細胞においても、グルコースのような栄養分子は単純な拡散によっては脂質膜をほとんど通過しないため、トランスポーターは広く存在している。ただし、 $n=1$ にとることでトランスポーターが存在しない場合も考慮に入れることが出来る。また外界は系に対して十分大きいので X_i は変化しないとする。さらに系の成長による体積 V の増加とそれに伴う成分の希釈を考える。系の成長の導入には非常に高い自由度があるが、ここでは栄養の流入によっておこるとする。

以上をまとめ、化学成分 i の濃度 x_i の時間発展を以下の式で与える。

$$\frac{dx_i}{dt} = R_i(\{x_i\}) - x_i \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \quad (2.1)$$

ここで

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \sum_j^N R_j(\{x_i\})$$

$$R_i(\{x_i\}) = \sum_{j,l}^N Con(i, j, l) x_l (x_l N)^{m-1} (k_{ij} x_j - k_{ji} x_i) + D_i (N x_t)^n (X_i - x_i)$$

ただし D_i は成分 i の細胞膜を通した拡散係数である。

また、

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \sum_i R_i(\{x_i\}) = \sum_i D_i (X_i - x_i)$$

である。ここでは特定のネットワーク構造に依存していない、「触媒反応ネットワーク」に共通の特徴を抽出することを目指す。そのためネットワークは反応の数 P を決めた上でランダムに構成し、そのアンサンブルについて調べる。同様の理由でトランスポーター成分もランダムに選択する。ただし反応ネットワークには同じ反応に複数の触媒は存在しないとする。パスの多さの指標として 1 つの成分が合成または分解される反応の数の平均 $K = \frac{2P}{N}$ と path density $\rho = \frac{K}{N-1}$ を考える。 $m > 1, n > 0$ に対しては $N = \frac{1}{\langle x_i \rangle}$ により各項の大きさを揃えている。初期条件は $\sum_i x_i(0) = 1$ となるようにとる。すると

$\sum_i \frac{dx_i}{dt} = 0 \Rightarrow \sum_i x_i(t) = 1$ となり都合がよい。栄養成分の数を NU 個であるとする。簡単のため栄養成分の拡散速度は全て同じであるとし拡散係数 D_i は

$$D_i = \begin{cases} D & (i < NU - 1) \\ 0 & (i > NU - 1) \end{cases}$$

で与える。また生化学的な仮定として栄養成分は触媒能を持たず (つまり $\text{Con}(i,j,l) = 0$ for $l \neq NU-1, \forall i, j$)、トランスポーターでもないとする。トランスポーターの次数と化学反応の触媒の次数の組 (n,m) がひとつのモデルを指定するが、どのような (n,m) を選ぶのが良いかは明らかではない。ここでは $(n,m)=(0,1),(0,2),(1,1)$ について調べる。また $(2,1)$ の場合の結果は $(1,1)$ の結果と定性的には同じであることを付記しておく。

モデルのパラメータのリストを以下に示す。

N :	成分数
P :	反応数
NU :	栄養成分数
X_i :	外界での成分 i の濃度
D_i :	成分 i の膜を介した拡散速度
k_{ij} :	反応 $j \rightarrow i$ の速度定数
n :	トランスポーターの次数
m :	触媒の次数
K :	成分あたりの平均反応数 $= \frac{2P}{N}$
ρ :	path density $= \frac{K}{N-1}$

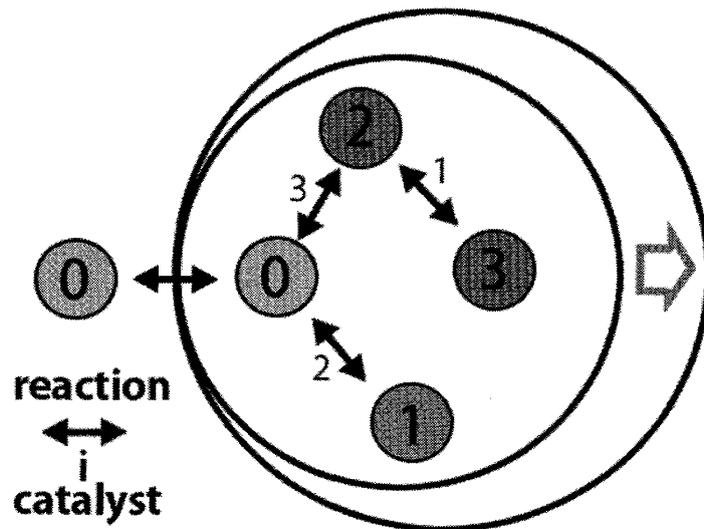


図1 モデルの模式図

2.2 力学系としての性質

2.2.1 アトラクターと緩和過程

eq2.1 は N 次元力学系

$$\frac{dx_j}{dt} = f_j(\{x_i\}), (i, j = 0, 1, \dots, N-1)$$

を定義している。それゆえ系の状態 $\{x_i\}$ の時間変化は N 次元空間の軌道として表現される。力学系の観点から様々なパラメータ、ネットワークを調べた結果、各モデルのアトラクターのタイプについて次のことが分かった。(n,m)=(0,1) では、ただ一つの固定点しか観測されなかった。(n,m)=(0,2) では系は複数の固定点と、ネットワークにより周期解を持つことがあった。(n,m)=(1,1) ではアトラクターは常に一つしか見られなかったが周期解を持つことがあった。この節では主に栄養成分の拡散係数 D を変化させた場合の影響について述べるが、この値は実験的にもトランスポーターの働きを阻害するなどの手法で実効的に変えることが可能である。実際、酵母において細胞への栄養の流入速度を変えて成長速度との関係を見る研究が行われ、興味深い成果を挙げている [14]。

外界、もしくは系内部における栄養濃度の総和をそれぞれ $S_0 = \sum_i^{NU-1} X_i, S = \sum_i^{NU-1} x_i$ で表記する。この章を通して NU=1、つまり栄養成分が 1 種類のみとする。また以下しばらく $\mu_i^0 = const$ つまり全ての成分の標準化学ポテンシャルが等しい場合の結果を示す。しかし結果は $\{\mu_i^0\}$ に敏感ではない。固定点の D 依存性は path density の影響を強く受けることがわかっている。個々のモデル (n,m)=(0,1),(0,2),(1,1) に対し順に結果を述べる。

・ (n,m) = (0,1)

モデル (0,1) の path density が小さくない ($\rho \geq 0.1$) 時の固定点について調べた結果を図 2、図 3 に示した。ネットワーク要素数 N=100 に対しては K=10,20,40, N=200 に対しては K=40 の平均成分あたりパス数を持つネットワークをそれぞれランダムに 3 つ生成し、重ねてプロットしてある。図 2(a)(b) はそれぞれ $S_0 < 1$ のときの栄養成分濃度 S と成長速度 g についての結果である。D が小さい領域では D の増加とともに成長速度 (=栄養流入速度) は増加していく。しかし D が大きくなり流入速度が増していくと、系内部の触媒反応による栄養成分の分解が追いつかなくなり S は外界における栄養濃度 S_0 に近づいていく。このとき、D が増加しても $S - S_0 \sim 0$ であるから成長速度は減少していく。その後成長速度は一定値に収束するようになる。ネットワークの違いによる変化については、パス数が大きいほど D_c が大きくなっていくことが分かる。これは栄養の分解速度が平均的には $Kx(S-x)$ (x は非栄養成分の平均濃度) で与えられることによる。x, S の D 依存性を含めた詳しい議論は後の 2.2.2 節で行う。一方、図 3 は $S_0 > 1$ のときの結果である。D が小さいときの振る舞いは $S_0 < 1$ の場合と同じであることがわかる。しかしある臨界拡散係数 D_c が存在し、 $D > D_c$ では $S = 1$ つまり栄養成分が系の全てを占めている状態となる。この時は系内部に触媒が存在しないため反応は全く起こらない。条件 $S_0 > 1$ の下ではモデルの式 eq(2.1) は常に $S = 1$ の固定点を持つが (n,m)=(0,1) においては $D < D_c$ では不安定である。 $S_0 > 1$ での成長速度は $D < D_c$ の場合のみ示してあるが、 $D \sim D_c$ で成長速度はピークを持つことがわかる。

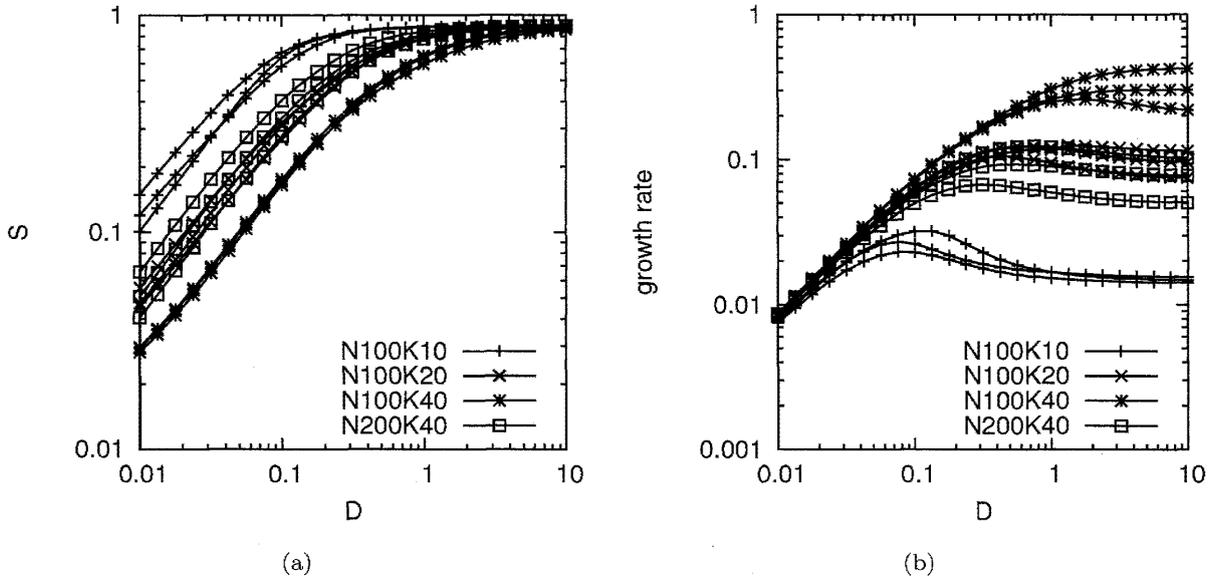


図2 $(n,m)=(0,1)$ 異なる色は異なる (N,K) を示す。同色内での異なる線種は異なるネットワークサンプルを表す。(a) $\mu_i^0 = const, S_0 = 0.9 < 1$ での固定点の栄養成分濃度の D 依存性。(b) $S_0 = 0.9$ での成長速度の D 依存性。ある D で成長速度は極大値をとる。

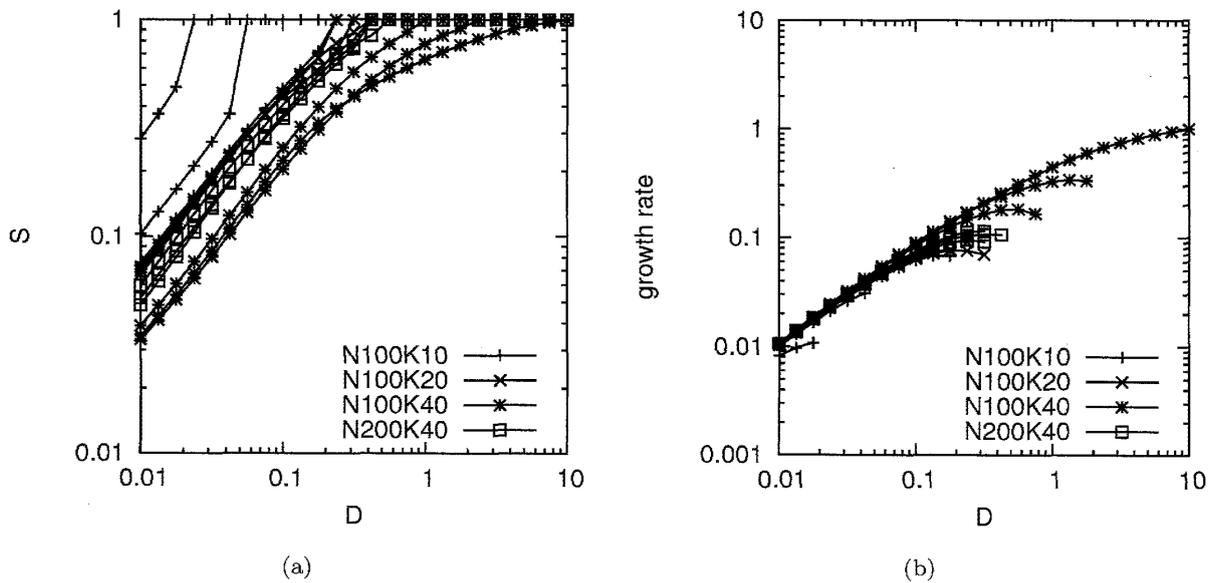


図3 $(n,m)=(0,1)$ 異なる色は異なる (N,K) を示す。同色内での異なる線種は異なるネットワークサンプルを表す。(a) $S_0 = 1.1 > 1$ での固定点の栄養成分濃度の D 依存性。 $D > D_c$ では $S = 1$ が安定になる。(b) $S_0 = 1.1$ での成長速度の D 依存性 $D \sim D_c$ では成長速度が落ち始めている場合が多い。

ρ が小さい時 ($\rho < 0.1$) の振る舞いについて、 S 及び成長速度の時間変化を図 4 に示す。

図 4 は $N=100, K=5$ のある 1 つのネットワークについての結果であるが、これは典型的なものである。また $S_0 > 1$ での結果は ρ が大きい場合 (図 3) と定性的な違いはないので $S_0 = 0.9 < 1$ での結果について示してある。ランダムに生成した共通の初期条件 $\{x_i^{ini}\}$ から時間発展を初め、経過時間 $t=500, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7$ における成長速度と栄養成分濃度を記録している。 D が小さいとき (このネットワークにおいては $D < 0.01$) の振る舞いは ρ が大きい場合と定性的な違いはない。しかし先述した D_c と異なる臨界拡散係数 D'_c が存在し、 $D > D'_c$ では系は有限の非栄養成分を持つが、成長速度 g は 0 に近づいていく。またこの時栄養成分濃度は $S \sim S_0$ になっており、非栄養成分については少数の成分だけが大きな値を持ち他は極めて小さく、大きな値を持つ非栄養成分と栄養成分はネットワーク上で単連結な部分集合になっている。この振る舞いは $N = 100, S_0 = 0.9$ では $\rho = 0.2$ 程度から現れはじめ、ネットワーク依存性は残るものの $\rho = 0.05$ においては大部分のネットワークが D'_c を持つ。 S_0 については大きいほど現れやすい。これ以後も path density についての条件を $\rho > 0.1$ などと表記するとき、個々のネットワーク構造によるばらつきにより実際には $\rho = 0.05 \sim 0.2$ 程度の幅があるものとする。これ以後、解 $S < 1$ を不安定化させる D を、 $\{x_i\}$ が $S = 1$ の解にすみやかに落ちる場合 D_c 、 $S \sim S_0$ かつ成長速度が 0 に近づく場合 D'_c と呼ぶ。ただし (n,m) が異なる場合には D_c, D'_c 内においても異なる分岐によるものがありうることに注意する必要がある。

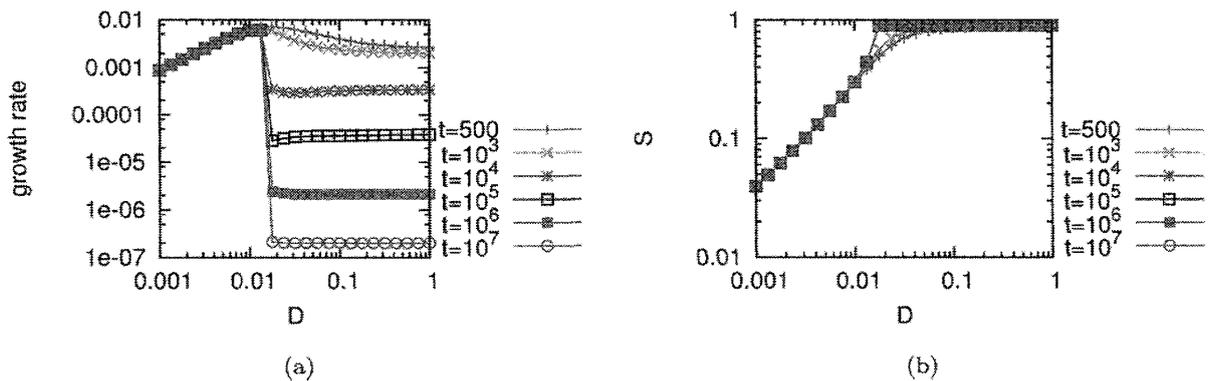


図 4 $(n,m)=(0,1)$ (a) ランダムに生成した共通の初期条件 x_i 下での成長速度の D 依存性。異なる線は異なる時間を表す。時間が経過するにしたがって成長速度が減少しつづけていることが分かる。(b) ランダムに生成した共通の初期条件 x_i 下での S の D 依存性。時間が経過するにつれ $S \rightarrow S_0$ となっていることが分かる。パラメータは $S_0 = 0.9, N=100, K=5$

・ $(n,m)=(0,2)$

モデル $(0,2)$ は先ほどまで調べてきた $(0,1)$ と比べ、触媒の作用が高い次数を持つものである。このモデルは 2 つの固定点およびしばしば周期解を持つ。先に固定点についての結果を示す。系が周期解を持たないとき、固定点は $S < 1$ のものと $S = 1$ のものの 2 つである。つまりモデル $(0,1)$ の場合と異なり、系が栄養成分のみに占められた状態は栄養の拡散係数 D によらず安定である。一方 $S < 1$ の固定点の振る舞いは $S_0 < 1$ では $(0,1)$ のものと同様であるため、 $S_0 > 1$ の場合についてのみ栄養成分濃度を図 5 に示した。臨界拡散係数 D_c が存在し、それ以上では $S < 1$ の固定点は不安定になっている。こ

ここで、(0,1)との違いが存在する。それはモデル(0,1)では $D \rightarrow D_c$ で $S \rightarrow 1$ であるのに対し、(0,2)では $D \rightarrow D_c$ で $S \rightarrow S_c < 1$ と栄養成分は1より小さい値に近づいていくことである。この性質は後の2.2.2項において(0,1)の振る舞いと合わせて説明される。また(0,1)においては図3(a)のように横軸:D、縦軸Sとしたときにパスが大きくなるほど上に凸となる傾向があるが、(0,2)ではその傾向はない。 $\rho < 0.1$ かつ $S_0 < 1$ ではモデル(0,1)と同じく、 D'_c が存在し、 $D > D'_c$ では成長速度は0に近づく。

周期解を示すあるネットワークについて、分岐図と時系列を図6(a)(b)に示す。分岐図6(a)では、固定点の栄養成分濃度と、周期解については栄養成分濃度の最大値と最小値をプロットしてある。super critical Hopf分岐が起こっていることが分かる。図6(a)でもそうであるように、Hopf分岐を起こす D_{hopf} が存在するとき周期解は $D > D_{hopf}$ 側で現れる。また、周期解を示すのは $N=100, K=60, S_0 = 1.1$ の条件下でランダムに生成されたネットワークの1/3程度であった。ネットワークのどんな特性が周期解の発生に影響しているのかは不明であり、例えばHopf分岐を起こしやすいpath densityは存在するか、スケールフリーネットワークやスモールワールドネットワークではランダムネットワークに比べHopf分岐は起こりやすいかどうかといった事は調べる価値がある。

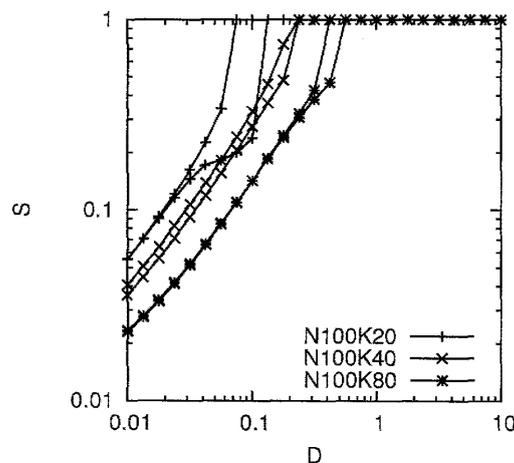


図5 (n,m)=(0,2)、 $S_0 = 1.1$ での $S < 1$ の固定点の栄養成分濃度のD依存性。異なる色は異なる(N,K)を示す。同色内での異なる線種は異なるネットワークサンプルを表す。

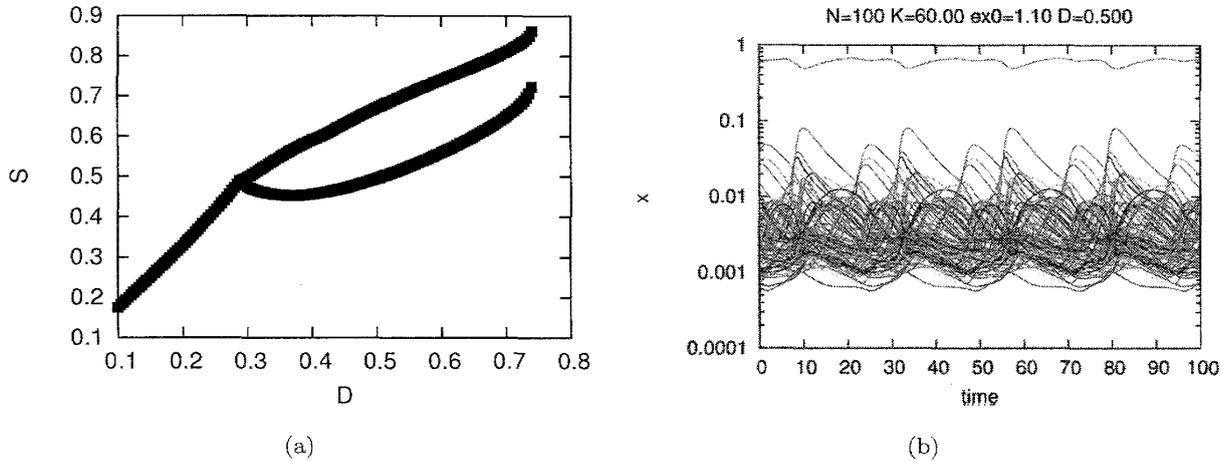


図6 モデル (0,2) での周期解の発生。(a) 縦軸に D、横軸に S をとり、定常解、及び周期解の最小値と最大値を描いた。 $D_{hopf} \sim 0.29$ で周期解が生まれ、 $D_c \sim 0.73$ で消滅している。図には示していないがこの領域で常に $S = 1$ の解は安定に存在する。(b) $D=0.5$ での $\{x_i\}$ の時系列。パラメータは $S_0 = 1.1, N = 100, K = 60$

$$(n,m)=(1,1)$$

トランスポーターを考慮したモデル (1,1) は1つの固定点、もしくはリミットサイクルを持つ。このモデルは周期解を持ち、その現れたかたは $(n,m)=(0,2)$ と同様である。つまり D がパラメータであるときの分岐点 D_{hopf} より大きい D において周期解を示す。しかし $(n,m)=(0,1),(0,2)$ の場合と異なり、 $S_0 > 1$ かつ大きな D に対しても $S < 1$ に留まるため D_c は存在しない。周期解を示さないネットワーク及びパラメータ領域について、固定点における成長速度の D 依存性を調べたのが図 7(a) である。 $N=100, K=15$ のある1つのネットワークに対しトランスポーター成分が異なる場合を重ねてプロットしてある。トランスポーター成分のインデックス t は、栄養成分からネットワーク上の距離が 1,2,3 であるものからそれぞれ3つずつ選んだ。t の選択に応じて、成長速度は異なる位置にピークを持つ。t が栄養成分から遠いほど、成長速度のピークは高い D 側にずれることがわかる。

さらに図 7(b) は対応するネットワークについて、非栄養成分濃度の総和とトランスポーター成分濃度 x_t の関係 $x_t \propto (1 - S)^b$ を示した。この結果は後の 2.2.2 項において成長速度のピークの存在を理解するために必要とされるものである。ここで選んだネットワークと t については b は 2 から 4 の間であること、栄養成分からの距離が遠いほど b が大きくなる傾向にあることが分かる。これは栄養成分から t の距離とピークの位置の関係はこれに起因する。つまり、トランスポーター成分において b が大きいまた成分をトランスポーターに選ぶか否かは b に影響しない。図 7 のネットワークでトランスポーター以外の成分においても $b = 1 \sim 5$ の範囲に収まる。また $b \sim 1$ となる成分はわずかである (今の場合 2 つ)。非栄養成分の平均値は明らかに $\langle x \rangle \propto (1 - S)$ であるから、ほとんどの非栄養成分はその総和の減少に伴いその平均値より急速に減少することが分かる。ただしより path density の高いネットワークでは各成分の b は 1 に近づいていく。全結合のネットワークでは全非栄養成分について $b=1$ であるからこれは自然な傾向だが、明らかに $b > 1$ となる成分が存在しないことの原因は明らかでない。

$(n,m)=(1,1)$ においても path density が小さい ($\rho < 0.1$) 場合には D'_c が存在する。また (1,1) においては $S_0 > 1$ においても D'_c が現れるが、成長速度 g の時間的変動は非単調なものになっている。これ

はトランスポーター成分の変動の影響である。詳しくは図 8 に示すように長時間の挙動を見ると単調な成長速度減少に非単調な変化がときおり現れるようなダイナミクスになっており、この一時的なダイナミクスの非単調性については初期条件の依存性も大きい。ここでこれまで見られた D'_c について整理するため $(n,m)=(0,m)$ ($m > 0$) の場合において、 $0.5 < S_0 < 1$ かつ D が大きく、 $S \sim S_0$ とみなせるような場合について考える。ここで栄養成分を除いた部分反応系 $\{x_i\}$ ($i = NU \dots N-1$) を考えると、 $\sum_{NU}^{N-1} x_i = 1 - S < S$ であるから栄養成分をこの部分反応系にとって外界と見なせば、 $S_0 > 1$ であるような $(n,m)=(1,1)$ のモデルと同じ問題である。それゆえこれまで見られた D'_c は全て同じ現象と考えられる。 $S_0 > 1$ の $(1,1)$ モデルについてのみ成長速度の減少に非単調性が現れる理由は、この場合のみ、トランスポーター成分がただ 1 つ (他の場合では栄養成分につながる平均 K 本のパスがこの役割を果たす) であるため、変動が平均化されずに成長速度に影響するためであろう。

$(n,m)=(1,1)$ でしか見られない現象も存在する。それは、 D を増加させていくとある D'_c 以降は S が S_0 よりも低い値で一定になるというものである。 D'_c 以降も D に応じて流入は変化するが、栄養分解が全く同じ傾向で変化することにより結果として S は一定に保たれる。濃度分布 $\{x_i\}$ を見ると $D > D'_c$ では分布が大きく変化し、濃度の大きい成分と小さい成分がはっきり分かれる。濃度の大きい成分は栄養成分を含むネットワーク上で単連結な部分集合をなすなどの特徴は D'_c による分岐と同じだが、今考えている D'_c では成長速度の顕著な減少がない (むしろ分岐直後では僅かに増加する) 点が異なる。図 9 に示すようにこの現象はネットワーク構造に依存するがトランスポーター成分の選択には依存しない。トランスポーター成分の選択によって D'_c の値は異なるが、 $S = const$ のモードへの切り替えは同じ流入速度のときに起こる。

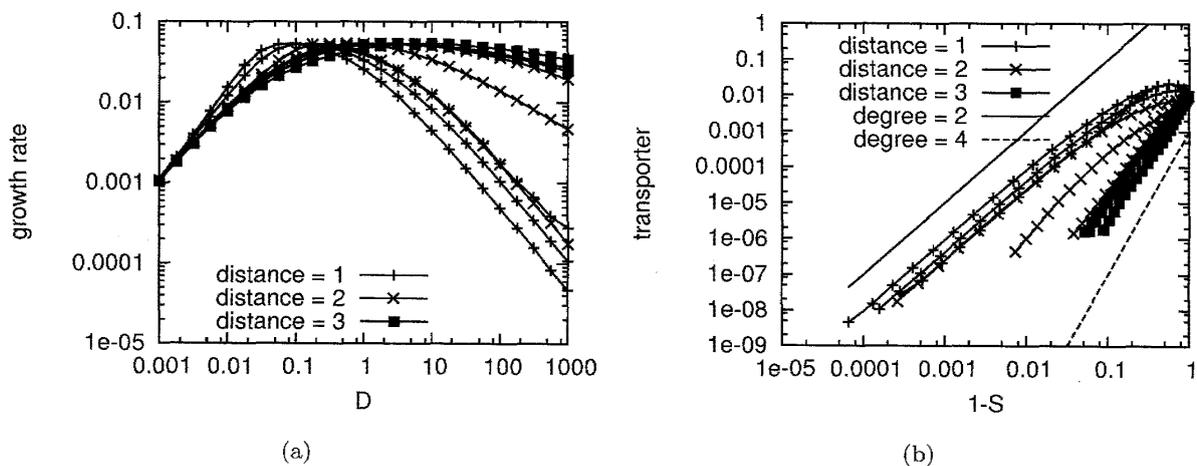


図 7 $(n,m)=(1,1), S_0 = 1.1$ (a) $N=100, K=15$ のネットワーク 1sample での、固定点における成長速度の D 依存性。(b) 縦軸:非栄養成分の濃度の総和、横軸:トランスポーター濃度

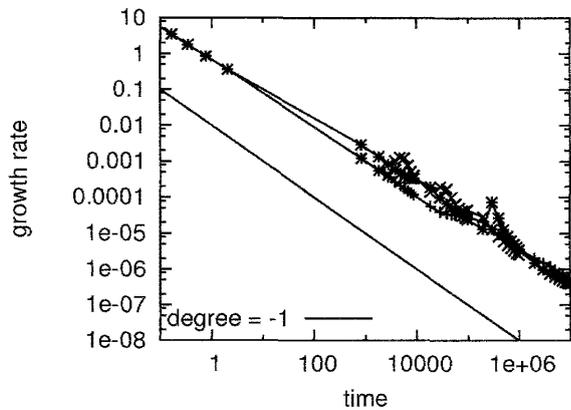


図8 $(n,m)=(1,1), S_0 = 1.1, N=100, K=5$ のネットワーク 3sample での、 $D > D'_c$ における成長速度の時間的減少の様子

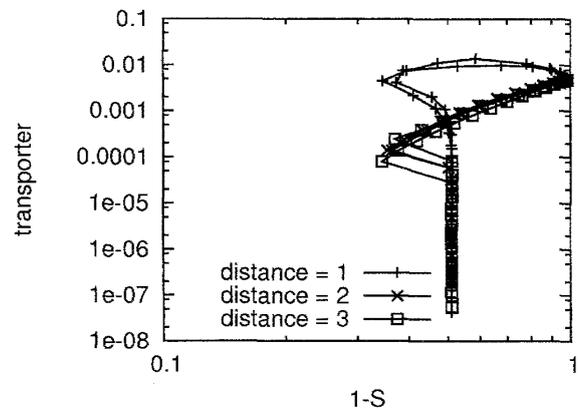


図9 縦軸:非栄養成分の濃度の総和、横軸:トランスポーター濃度。途中から $(1-S)$ は変化しなくなることがわかる。 $N=200, K=20, S_0 = 1.1$

各モデルの力学系としての振る舞いを調べてきた。2.2.1 項を終えるにあたって得られた結果をまとめておく。

・ $(n,m)=(0,1)$

常に安定固定点が1つ。栄養拡散速度 D の増加に伴い成長速度ははじめ増加するが、 $S_0 < 1$ ではピークの後一定値に収束し、 $S_0 > 1$ では $S = 1$ の解が安定な状態へと変わる (図2, 図3)。 $S < 1$ が安定な状態から $S = 1$ が安定な状態への遷移はある臨界拡散係数 $D = D_c$ で起こり、 $D \rightarrow D_c$ では固定点の S は1に漸近する。path density が小さい場合 ($\rho < 0.1$) は $S_0 < 1$ のとき、 D'_c が存在し $D > D'_c$ では系は有限の非栄養成分を持ったまま成長速度は0に近づいていく (図4)。

・ $(n,m)=(0,2)$

$D < D_c$ では、 $S < 1, S = 1$ の場合が両方安定になっている。またネットワークによっては $S < 1$ のアトラクターはリミットサイクルであることがある (図6)。成長速度、 S の D 依存性、 ρ 依存性は $D \rightarrow D_c$ での S の挙動を除いては $(0,1)$ と変わらない。固定点の S は $D \rightarrow D_c$ で $S \rightarrow S_c < 1$ となる。path density が小さい時 ($\rho < 0.1$)、 D'_c が存在する。

・ $(n,m)=(1,1)$

アトラクターは常に1つだが、ネットワークによってはリミットサイクルを持つ。 D_c は存在しない。path density が大きい時 ($\rho > 0.1$) では $S_0 > 1$ かつ D が大ききとも $S < 1$ のアトラクターが常に安定である (図7)。ただし D の変化に対し成長速度はピークを持つ。 $\rho < 0.1$ のときは D'_c が存在し $D > D'_c$ では成長速度は0に近づいていく (図8)。ネットワークによっては D''_c が存在し $D > D''_c$ ではトランスポーター成分の濃度が一定となっている (図9)。

(n,m)	アトラクター個数	周期解	D_c	$S(D \rightarrow D_c)$	D'_c
(0,1)	1	無	有	$\rightarrow 1$	有
(0,2)	2	有	有	$\rightarrow S_c < 1$	有
(1,1)	1	有	無		有

2.2.2 平均場近似

ある種の平均場近似によって前節で得られた結果をある程度理解出来ることを示す。まず非栄養成分の濃度を全てその平均値で置き換える近似

$$x_i = x = \frac{1 - S}{N - NU} \tag{2.2}$$

を行う。これと拘束条件 $\sum x_i = 1$ から N 次元力学系 eq(2.1) 栄養成分のみを変数とした 1 次元力学系によって記述できる。さらに簡単のため全ての μ_i^0 が等しいとき、すなわち $k_{ij} = 1$ のときについて考えると、栄養成分濃度 S の時間発展は

$$\frac{dS}{dt} = -\rho u x (xN)^{m-1} (S - x) + D(Nx_t)^n (S_0 - S) - SD(Nx_t)^n (S_0 - S) \tag{2.3}$$

と書くことができる。ただし u は非栄養成分の数 = $N - NU$ である。これから固定点での成長速度 g や栄養成分濃度 S を求めることができ、図 10 に示すようにそれは D が小さいとき ($DN \ll 1$) にはよくあっている。 $DN \ll 1$ では栄養流入より内部の反応の方が速いため、非栄養成分濃度が平均場近似 eq(2.2) に近づくためである。 μ_i^0 が全て等しくない場合でもその差が小さい時 ($\beta\mu_i^0 \ll 1$) には同じ傾向がある。D が大きいときについては (n,m) ごとに個別に述べる。ただし以下では D が大きいとともに、 $S_0 \gg x, NU \ll N$ であるとし、そのとき $\frac{S}{NU} \gg x$ であることから非栄養成分から栄養成分への反応を無視できるとしている。つまり eq(2.3) において右辺第一項を $-\rho u x (xN)^{m-1} S$ としたものを考えている。

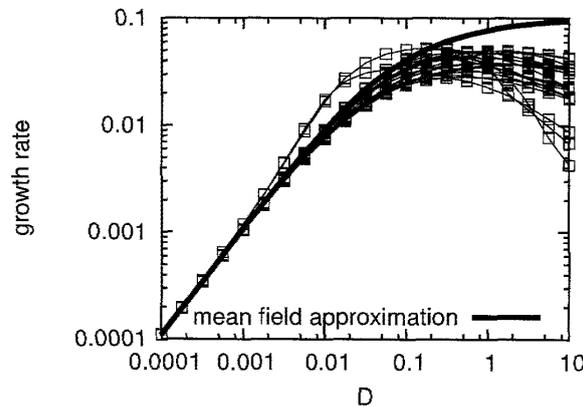


図 10 (n,m) = (1,1) での成長速度の D 依存性。点を伴った線は異なるネットワークによる結果を表す。実線は平均場近似による結果を示している。 $S_0 = 1.1, N = 100, K = 20$

・ (n,m)=(0,1) の場合の平均場近似

(0,1) モデルにおける栄養成分の時間発展は eq(2.3) から

$$\frac{dS}{dt} = (S - 1)(\rho + D)\left(S - \frac{DS_0}{\rho + D}\right) \tag{2.4}$$

とかける。これから固定点は $S = 1$ と $S = \frac{DS_0}{\rho+D}$ の2つが存在することが分かる。安定性解析から次のことが言える。 $S_0 < 1$ ならば固定点 $S = \frac{DS_0}{\rho+D} < 1$ は常に安定、固定点 $S = 1$ は常に不安定である。 $S_0 > 1$ ではある臨界拡散係数

$$D_c^{(0,1)} = \frac{\rho}{S_0 - 1} \tag{2.5}$$

が存在し、 $D < D_c^{(0,1)}$ では定常解 $S < 1$ と $S = 1$ は、それぞれ安定、不安定であるが、 $D = D_c^{(0,1)}$ で解 $S < 1$ は $S = 1$ と重なり安定性を交換する (トランスクリティカル分岐)。図 11 に分岐の概要を示した。 $S = 1$ は系が栄養成分によって占められた状態であるので、eq(2.3) によって図 3 に見られる分岐を理解出来ることがわかる。このとき、定量的にも $D_c^{(0,1)} \sim D_c$ となっているだろうか。 D_c は path density が同じでもネットワーク構造に依存して変化しうするため、このことを確かめるために以下の手続きをとった。

1. ある成分数 N について外部の栄養成分濃度は $S_0 = 1.1 > 1$ で固定する。
2. D を変化させ、それぞれの D に対し平均パス数 K のネットワークをランダムに 300sample 生成し、初期条件 $\{x_i\} = 1/N$ の元で $S = 1, < 1$ いずれの固定点に落ちるかを調べる。
3. 結果をネットワークサンプルのうち $S = 1$ の固定点に落ちたものが 9 割以上、1 割未満、それ以外の 3 つに分ける。
4. 2,3 を K を変えて繰り返す。

(0,1) の場合は安定固定点は 1 つであるため、手順 2. における初期条件選択の結果への影響はない。この結果を $D_c^{(0,1)}$ を重ねたものを図 13 に示した。ランダムネットワーク 300sample のうち $S = 1$ の固定点に落ちるものの割合が 1 割以上 9 割未満であるような領域 (以下では中間領域と呼ぶ) は比較的狭いため、この領域を持って近似前の力学系 eq(2.1) の平均的な D_c が求まったとする。数値計算と平均場近似はともに、ネットワークのパスの数が増えるほど D_c が大きくなる傾向を持つ。中間領域と $D_c^{(0,1)}$ は常に中間領域が小さい D 側にあり、path density が小さいほどずれが大きくなる。平均的に言って、 $D_c^{(0,1)}$ による推定は 1 桁程度大きい。

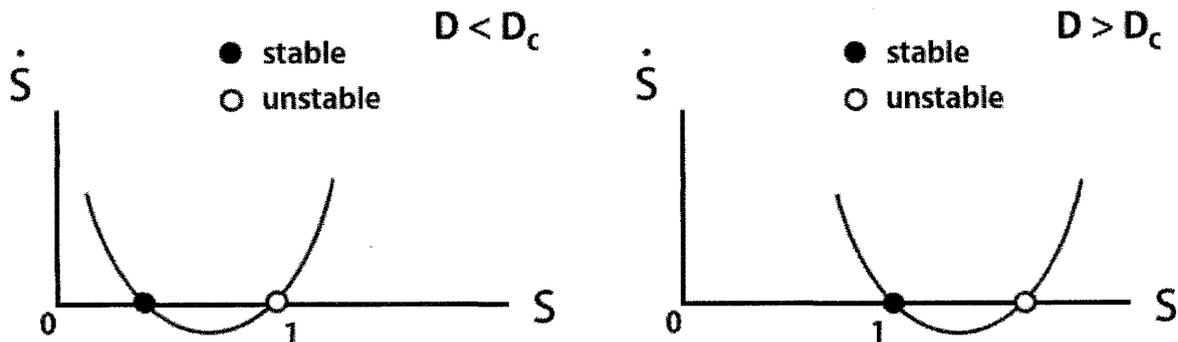


図 11 (n,m)=(0,1) での D_c における分岐の模式図。安定固定点 $S < 1$ と不安定固定点 $S = 1$ が衝突し、安定性を交換する

・ (n,m)=(0,2) の場合の平均場近似

(0,2) モデルについても考えると、栄養成分の時間発展は

$$\frac{dS}{dt} = (1 - S) \frac{Nr}{u} (S^2 - (1 + \frac{uD}{Nr})S + \frac{uD}{Nr}S_0) \quad (2.6)$$

とかける。固定点は $S = 1$ に加え、右辺の最右括弧内 2 次式の解

$$S = \frac{1 + \frac{uD}{Nr} \pm \sqrt{(1 + \frac{uD}{Nr})^2 - 4\frac{uD}{Nr}S_0}}{2} \quad (2.7)$$

の 3 つが存在する。以後 $S = 1$ でない解を $S_a^{(0,2)}, S_b^{(0,2)}$ ($S_a^{(0,2)} < S_b^{(0,2)}$) とかく。安定性解析により次の事がわかる。 $S_0 < 1$ ならば、 $S_a^{(0,2)}$ が安定、 $S = 1$ は不安定である。 $S_b^{(0,2)}$ は安定であるが $S_b^{(0,2)} > 1$ であるためモデルの固定点としては現れない。 $S_0 > 1$ ならば臨界拡散係数

$$D_c^{(0,2)} = 2 \frac{Nr}{u} ((S_0 - \frac{1}{2}) - \sqrt{S_0(S_0 - 1)}) \quad (2.8)$$

が存在し、 $D < D_c^{(0,2)}$ では $S_a^{(0,2)}, S = 1$ の二つの固定点が安定、 $S_b^{(0,2)}$ が不安定だが (いずれも $S \leq 1$) $D > D_c^{(0,2)}$ では固定点 $S_a^{(0,2)}, S_b^{(0,2)}$ がサドルノード分岐によって消滅し、 $S = 1$ のみが安定なアトラクターとなる。図 12 に分岐の様子を示した。数値計算の結果と同様に、 $S_0 > 1, D < D_c$ では $S < 1$ と $S = 1$ の 2 つの固定点が安定に存在することがわかる。また $(n,m)=(0,1)$ との相違点である $D \rightarrow D_c$ で $S \rightarrow S_c < 1$ であることもこの近似により理解できることを示された。後者については $(n,m)=(0,1)$ では D_c で起こるのはトランスクリティカル分岐であるが (0,2) ではサドルノード分岐であることによる。モデル (0,1) の場合と同様の手続きにより $D_c^{(0,2)}$ の近似の良さについて調べた結果を図 14 に示す。(0,2) では安定固定点が $S < 1$ と $S = 1$ の 2 つが共存しているため、初期条件の選択が結果に影響する。しかしここで採用した初期条件 $\{x_i\} = 1/N$ は $S < 1$ の固定点に落ちやすいことが分かっているため、図 14 における分解能のレベルでは D_c を正確に推定しうるものになっている。N, S_0 についても図 13 と同じ値を用いている。D, と path density の関係、数値計算と平均場近似とのずれについてほぼ同じ傾向を示すことが分かる。ただしモデル (0,1) よりも良い近似になっていることが分かる。 $\rho = 0.1$ でも違いは 2 倍程度であり、 $\rho > 0.3$ では中間領域と $D_c^{(0,2)}$ がほとんど重なっている。

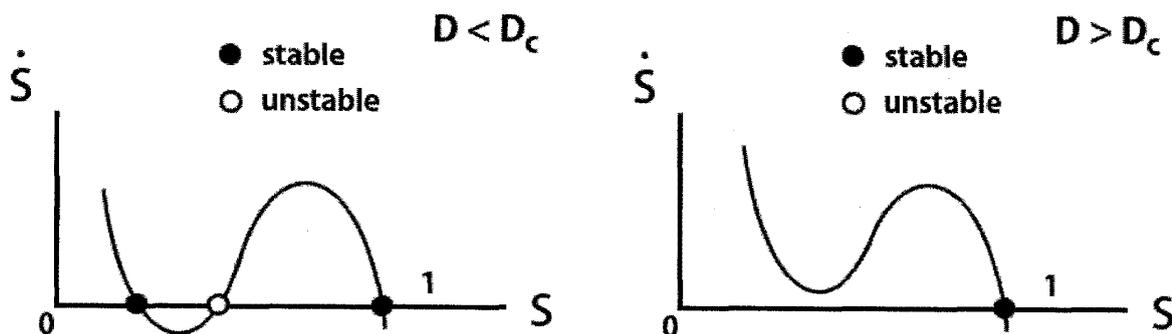


図 12 $(n,m)=(0,2)$ での D_c における分岐の模式図。安定固定点 $S_a < 1$ と不安定固定点 $S_b < 1$ が衝突し消滅する。固定点 $S = 1$ はその前後で常に安定である。

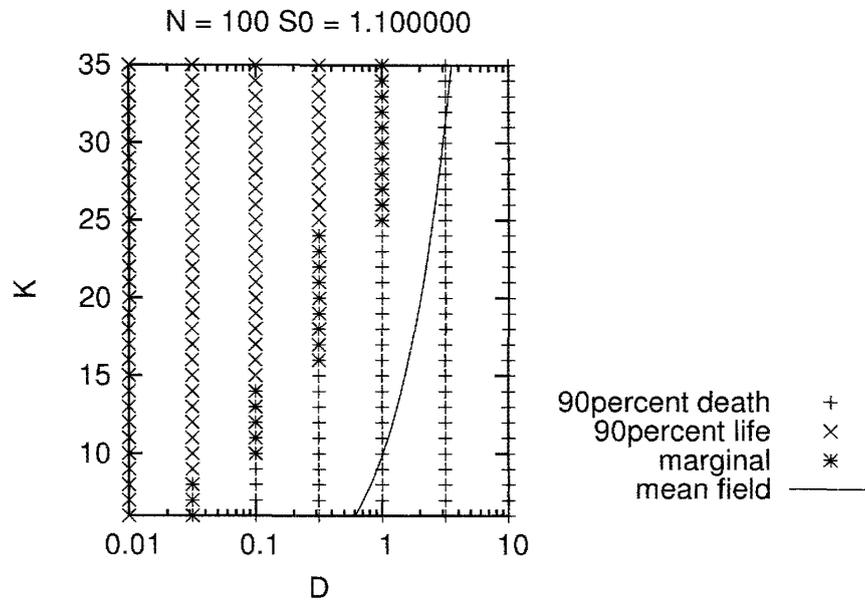


図 13 モデル (0,1) で、各 K,D についてネットワークを 300sample 生成し、固定点が $S = 1$ であるネットワークの割合が > 0.9 だった場合赤、 < 0.1 だった場合緑それ以外を青で表示した。実線で示されているのは $D_c^{(0,1)}$ である (本文参照)。N=100, $S_0 = 1.1$

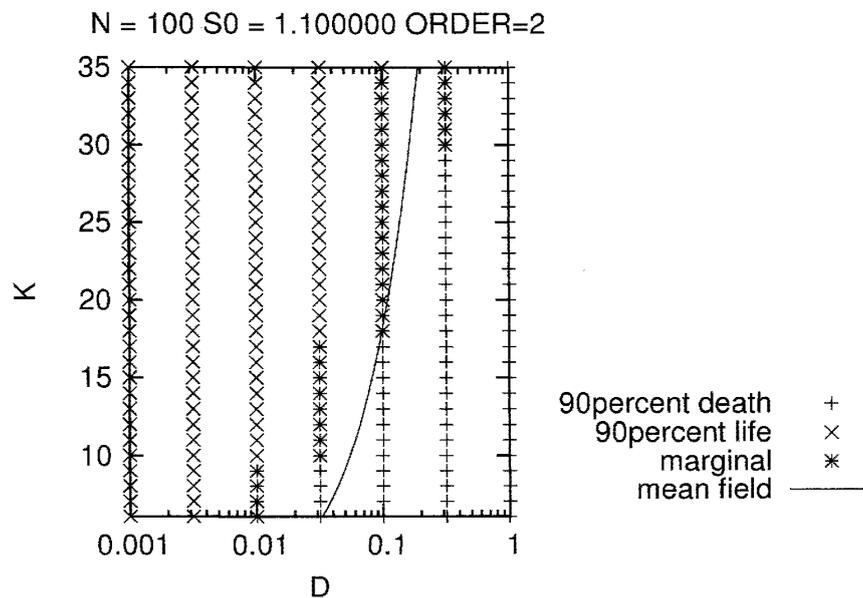


図 14 モデル (0,2) で、各 K,D についてネットワークを 300sample 生成し、固定点が $S = 1$ であるネットワークの割合が > 0.9 だった場合赤、 < 0.1 だった場合緑それ以外を青で表示した。実線で示されているのは $D_c^{(0,2)}$ である (本文参照)。N=100, $S_0 = 1.1$

・ $(n,m)=(1,1)$ の場合の平均場近似
 $(1,1)$ における栄養成分の時間発展は eq(2.3) から

$$\frac{dS}{dt} = (1-S) \frac{DN}{u} (S^2 - (S_0 + 1 + \frac{\rho u}{DN})S + S_0) \tag{2.9}$$

である。この式は3つの固定点 $S = 1,$

$$S = \frac{S_0 + 1 + \frac{\rho u}{DN} \pm \sqrt{(S_0 + 1 + \frac{\rho u}{DN})^2 - 4S_0}}{2} \tag{2.10}$$

(以後 $S_a^{(1,1)} < S_b^{(1,1)}$ と表記) を持つ。しかし $S_b^{(1,1)} > 1$ であり、

$$\frac{\partial S_a^{(1,1)}}{\partial \rho u / DN} < 0 \text{ かつ } S_a^{(1,1)}(\frac{\rho u}{DN} = 0, S_0)$$

から常に $S_b^{(1,1)} < 1$ であるから分岐は起こらない。したがって常に $S < 1$ に安定固定点が1つ存在し、 $S = 1$ は不安定固定点である。これは path density が大きいときの数値計算において D_c が存在しない事実と一致している。この近似によると栄養濃度 S , 成長速度 g は両方共 D に対し単調増加する。しかし実際は図7に見られるように、 S は単調増加するが成長速度はピークを持つ。そこで近似の改善を行うため、図7(b)に示されているように、ほとんどの成分が $x \propto (1-S)^b$ において $b > 1$ であるような非栄養成分濃度の総和への依存性を持つことを用いることを考える。そのために $(n,m)=(1,1)$ に対し、eq(2.3) の代わりに $x = B(1-S)^b$ を用いて修正した平均場方程式

$$\frac{dS}{dt} = -\rho u B(1-S)^b (S - B(1-S)^b) + DNB(1-S)^b (S_0 - S) - SDNB(1-S)^b (S_0 - S) \tag{2.11}$$

を考える。成長速度にピークの現れるような領域では $S \gg x$ であるから非栄養成分から栄養成分への反応を無視できるとする。このとき固定点での S すなわち $\frac{dS}{dt} = 0$ とする S は B, b に依存しなくなるため、 S の値として $S_a^{(1,1)}$ を用いることが出来る。したがって成長速度を $g = DNB(1-S_a^{(1,1)})^b (S_0 - S)$ によって求めることができる。 $b=1,2,3,4$ の時の結果を図15に重ねて書いた。(その際比例定数は $B = \frac{1}{N-1}$ を用いている)

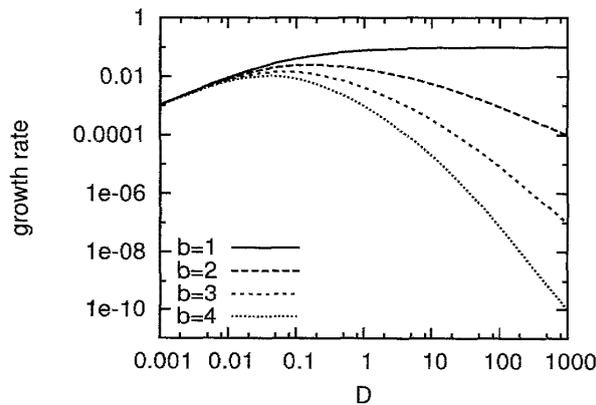


図15 $(n,m) = (1,1)$ での $x = B(1-S)^b$ を用いて修正した平均場近似による D -成長速度関係。 $b=1,2,3,4$ についての結果を示してある。 $b > 1$ では成長速度はピークを持つことが分かる。 $S_0 = 1.1, N = 200, K = 20, B = 1/(N-1)$

図 15 を見ると $b=1$ では成長速度は D に対し単調増加するが $b_i > 1$ では数値計算と同様にピークを示すことがわかる。さらに b が大きいほどピークが D の大きい側に移動する傾向も再現されている。ただし近似ではピークにおける成長速度の値が b 毎に変わってしまっている。これを是正するには B の値を適切にとる必要がある。

ここまでで $(n,m)=(0,1),(0,2)$ における D_c の存在及び $(n,m)=(1,1)$ における成長速度のピークが存在が eq(2.3) の平均場近似またはその修正 eq(2.11) によって説明しうることを見た。しかしこれらの近似では D_c が説明されるが D'_c は説明されない。何故ならば $(n,m)=(0,1),(0,2)$ には $S_0 < 1$ において、 $(n,m)=(1,1)$ では全ての S_0, D において、eq(2.3),(2.11) では領域 $0 < S < 1$ に存在する安定固定点の不安定化は起きないからである。 D'_c が現れる条件である低い path density は、そのままネットワークが非平均場的であることを意味する。それゆえ D'_c の存在及び $D > D'_c$ での $g \propto t^{-\zeta}$ を理解するには非栄養成分間の濃度のばらつきを考慮する必要がある可能性があることが示唆される。 $(n,m)=(1,1)$ について見られる D''_c の存在も同様の理由でまだ理解できていない。

2.2.3 濃度分布のべき乗則

これまでの 2.2.2, 2.2.3 節ではアトラクターにおける系の状態の指標として栄養成分濃度 S と成長速度 g を用いてきた。では逆にそうして特徴付けられたアトラクターにおいて、内部状態、すなわち $\{x_i\}$ はどのようなものになっているであろうか。前述したように古澤、金子による類似のモデルに対する先行研究 [11] においてはある程度以上大きい流入がある時には成分の濃度 x とそのランクとの間に power-law

$$x \propto (\text{rank})^{-\alpha} \quad (2.12)$$

が成り立ち、さらに系の成長速度及び反応系の複製の正確さが最大となるときに $\alpha = 1$ (Zipf's law) となることが示されている。このような関係について本論文のモデルに対しても検討した。まずモデル $(0,1)$ において $D < D_c$ である D に対し、横軸に成分を濃度順にならべ、縦軸に濃度をプロットした (以後同様のプロットを rank-濃度プロットと呼ぶ)。 $N=1000, K=10$ のあるネットワークに対する結果を典型的なものとして図 16 に示す。 D が大きくなるにつれ濃度分布は以下のように変化している。

- $D \ll D_c$ のとき (図 16、 $D=0.0001$)、濃度で見ると、 $\text{rank}=1, \text{rank}=2 \sim 10, \text{rank}=11 \sim 1000$ の比較的一様になっている 3 つの集合に分けられる。この集合はそれぞれ栄養成分、栄養成分と反応により直接つながっている非栄養成分、それ以外の非栄養成分を指す。
- D が大きくなるにつれ (図 16、 $D=0.001$)、それぞれの集合内で、濃度にばらつきが生まれるはじめる。また $\text{rank}=100$ あたりで成分濃度が比較的大きく変化しているがこれは栄養からのネットワーク上距離が 2 のものと 3 のものの境界である。
- D_c (図 16 では $D_c \sim 0.00237$) に近づくと濃度分布は power-law の形になっている。特に $D \sim D_c$ で指数は $\alpha \sim 1$ になる。

したがって成長速度最大の時の Zipf's law、 $x \propto (\text{rank})^{-1}$ はこのモデルにおいても得られた。先行研究のモデルと本論文のモデルの主な相違点は

- 反応が可逆的か非可逆的か
- 細胞分裂における成分分子分配の確率性を考慮するか否か

であるので成分濃度についての Zipf's law はこれらのモデルの詳細な設定に対し脆弱でないことがわかる。

Zipf's law に従う分布はある程度は各成分の栄養成分からの距離の違いによって生まれる。栄養成分からの距離が大きくなるにつれ、平均の濃度が下がっていくが $D \sim D_c$ ではこれは $x(n+1) \propto x(n)/K$ の関係を持つ。(ここで $x(n)$ は栄養成分からの距離が n の成分の濃度の平均) 一方成分数は栄養成分からの距離が1つ増えるにつれ K 倍になるため、 $x \propto \frac{1}{K}^n$, $rank \sim K^n \Rightarrow x \propto \frac{1}{K}^{\log N / \log K} = n^{-1}$ となる。 K が大きいときに濃度分布が崩れる理由もこれで説明される。つまり大雑把にいつて $K^{\log_{10} N} \gg N$ となるような場合には、rank が大きい部分を構成すべき栄養成分から遠い成分の数が非常に少なくなってしまうのである。ただし図 16 に見られる分布は栄養成分からの距離の違いによる説明を越えてなめらかである。これは栄養成分からの距離が等しい成分の濃度間でも $x \propto rank^{-1}$ が成り立っていることを表す。これを理解するには栄養成分から他の成分を合成する反応の触媒の濃度の違いについて考えればよい。栄養成分から直接合成される成分についてはその濃度は大体触媒の濃度に比例する。そのため栄養成分から距離 1 の成分間で $x \propto rank^{-1}$ が成り立つ。これは同じ成分から合成される全ての成分について同じ論法が成り立つ。それにより触媒の濃度分布がなめらかな $x \propto rank^{-1}$ に従うことは同じ成分から合成される成分の濃度分布をなめらかにする。これによってまた触媒の濃度分布もなめらかになる。実際にはこのような self-consistent なメカニズムは全て同時に働き、自己組織的に Zipf's law は現れる。しかし $D \ll D_c$ では以上のような系への流入によって駆動されるメカニズムの働きよりも、成分同士の反応によって濃度が平均化される方が優勢なため、Zipf's law に従う分布が崩れるという結果になる。

モデル (0,2) についても、 $N=1000, K=10$ のあるネットワークについて rank-濃度プロットを作成した。結果を図 17 に示す。 $D \rightarrow D_c$ でも濃度分布は power-law に従わない。触媒が 2 次で作用するため、先の議論に従えば同じ濃度の成分から $x \propto rank^{-\alpha}$ で分布する触媒により合成される成分の濃度分布は $x \propto rank^{-2\alpha}$ になる。この不整合により分布は power-law からずれることになる。また平均的な分布の傾きを見ても、明らかに 1 より小さい。

モデル (1,1) においても同様に rank-濃度プロットを作成した結果を図 18 に示した。このとき eq(2.12) の指数 α は 1 より大きくなりうる。しかし $\alpha > 1$ では成長速度は減少する。この傾向はトランスポーター成分と栄養成分のネットワーク上の距離にはよらない。先行研究や $(n,m)=(0,1)$ の場合には濃度分布 $\alpha \leq 1$ のとき $S < 1$ の定常解は安定であり、成長速度が α についてほぼ単調増加であるために成長速度最大 \Leftrightarrow Zipf's law の関係が成立したのだった。 $(n,m)=(1,1)$ についての結果からこの関係は $\alpha > 1$ となる分布が存在する場合でも成立しうることが分かったことになる。また図に示したよりも大きな D に対し、このネットワークは周期解を示したが、rank-濃度プロットはそれによってあまり影響を受けない。したがって周期解に対しても平均的な濃度分布を考えることができ、それを含めるとさらに α は大きくなっていく。また図には示していないがトランスポーターが 2 次で効くモデル (2,1) においても、同じく $\alpha \sim 1$ で成長速度のピークが見られることが分かっている。

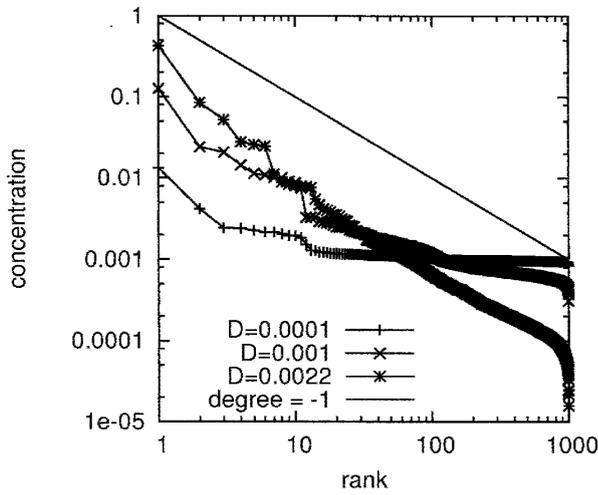


図 16 縦軸に濃度、横軸に濃度のランキングをとり、両対数でプロットした。異なる線は異なる D を表す。(a)(n,m) = (0,1)。このとき $D_c \sim 0.00237$ 。パラメータは $S_0 = 1.1, N = 1000, K = 10$

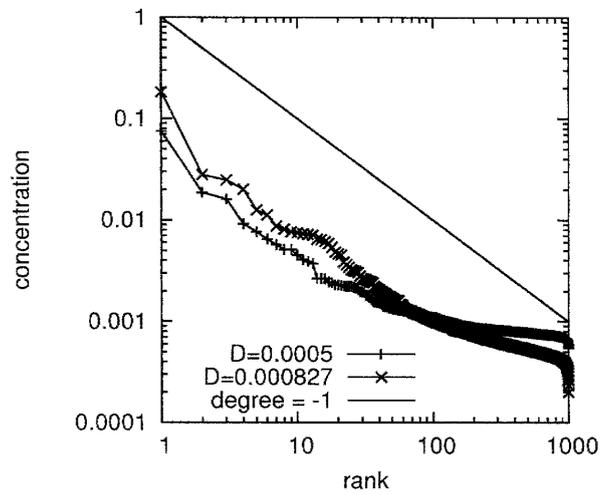
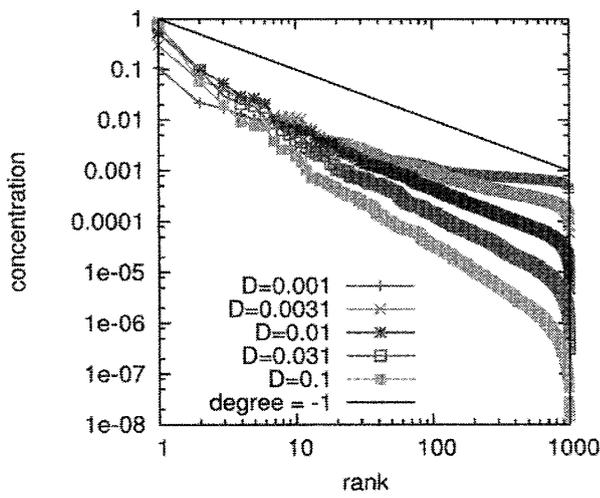
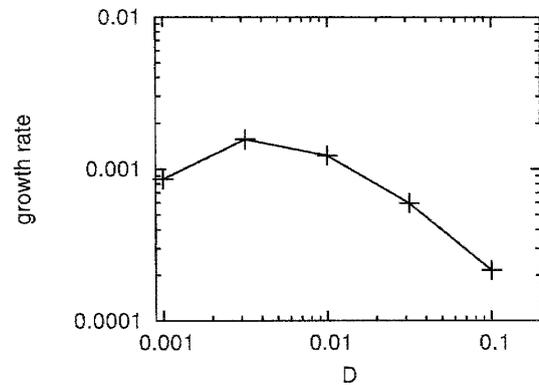


図 17 縦軸に濃度、横軸に濃度のランキングをとり、両対数でプロットした。異なる線は異なる D を表す。(b)(n,m) = (0,2)。このとき $D_c \sim 0.00083$ 。他のパラメータは $S_0 = 1.0, N = 1000, K = 10$



(a)



(b)

図 18 (n,m) = (1,1) (a) 縦軸に濃度、横軸に濃度のランキングをとり、両対数でプロットした。異なる線は異なる D を表す。パラメータは $S_0 = 1.1, N = 1000, K = 10$ (b) 同じネットワークに対して成長速度の D 依存性を示した。図未定との比較により指数 > 1 では成長速度が下がっていくことが分かる。

2.2.4 考察

2.2 節では成長する触媒反応系のモデル eq(2.1) で $(n,m)=(0,1),(0,2),(1,1)$ の場合について、その力学系としての振る舞いを調べた。それによって以下の事が分かった。

1. アトラクターは反応が定常的に起こるもの ($S < 1$) と系が全て栄養に占められ反応が起こらないもの ($S = 1$) の 2 種に大別される。
2. 栄養拡散係数 D の増加に伴い $S < 1$ の解が不安定化した後、2 通りの可能性がある。1 つはすみやかに $S = 1$ の固定点に落ちる場合、もう 1 つは有限の非栄養成分を持ちつつ成長速度が 0 に近づいていく場合である。
3. トランスポーター、高次の触媒、いずれも周期解を生みうる。周期解は栄養流入が大きいときに現れる。
4. 栄養拡散速度の増加に対して、成長速度は最大値を持つ。
5. 成長速度最大のとき、内部の成分濃度 $\{x_i\}$ の分布は Zipf's law に従う。

まず 2 種のアトラクターのうち、生きている細胞の状態を表しうるのは $S < 1$ のもののみであろう。 $S = 1$ のアトラクターについてもモデルの上では成長速度を計算することが出来るが、現実的には触媒を持たない反応系に成長は不可能である。ただし $S = 1$ で表される状態は、ある種の「失敗」としての意味を持つ。栄養拡散係数 D の増加によって安定なアトラクターの $S < 1$ から $S = 1$ が起こることから、栄養成分による系内の成分の合成と系の成長速度とのバランスがとれていないときには速過ぎる成長は反応ネットワークを破壊しうる事が分かる。そのような現象は原始的な細胞では過去に問題になった可能性がある。何故ならば洗練された膜タンパクや触媒を持たない系では (これは $(n,m)=(0,1)$ に対応すると考えられる) 栄養の過大な流入が発生したとき「成長せざるをえない」ためである。この事情は一般の成長する触媒反応系についても同じではないだろうか。もっとも単純なモデル $(n,m)=(0,1)$ から、高次の触媒、トランスポーターどちらの導入によっても周期解が生まれる。いずれの場合でも Hopf 分岐が栄養拡散係数 D の増加によって引き起こされることは興味深い。しかし周期解の発生条件はまったく明らかではなく今後の解析が必要である。

特に $(n,m)=(1,1)$ ではっきり見られる成長速度にピークについては、その位置がトランスポーターの次数や選択に依存することが分かっている。しかし g_{max} は選択の影響を受けず反応ネットワークの構造によって決まる。そこで g_{max} を最大化するネットワーク構造はどんなものか、という問いがありうる。モデルの枠内で言えば、もし path density に制限がない場合かつ栄養が十分に存在するならば全結合ネットワークが最も大きな g_{max} を持つ。非常に単純に考えれば、栄養の分解などある過程に対して多くの反応が存在するほど過程の進行は速いと考えられる。しかし現実の代謝ネットワークの path density は非常に小さい ($\rho \ll 0.1$)。考えられる理由として 1. 分子の構造など生化学的制限からそもそも高い ρ が実現不可能である 2. path を減らすことによって制御性を高めている 3. 貧栄養時には path が少ない方が非平衡性を保ちやすい [13] などが挙げられる。代謝ネットワークに見られる、スケールフリー性、スモールワールド性は path density の低い中で成長速度を最大化するのに寄与している可能性がある。

また固定点における濃度分布 $\{x_i\}$ について、 $(0,1),(1,1)$ では Zipf's law が見られたが、1 章でも述べた

ようにヒト、酵母を含む広いクラスの現存する生命系においても mRNA の発現量が Zipf's law に従うことが分かっている。ただし定性的な違いが存在する。それは mRNA 分布では rank が小さいほど傾きが小さい傾向にあるのに対し $\{x_i\}$ 分布では rank が小さいほど傾きが大きい傾向にあることである。mRNA でなくメタボライトに対して rank-濃度プロットを行った場合、それは Zipf's law に従うのか、rank の大小と傾きの関係はどうなっているか、興味あるところである (ただし、メタボライトは全く異なるタイプの化合物を含む大きなクラスであるため分布をとる際どこまでを考慮すればよいかという点において実際的な困難がある)。他に代謝系において power-law が成り立っている可能性が指摘されているのは代謝フラックスである。近年理論、実験の両面から調べられているがまだべき指数などについて mRNA について存在するほどの確立された見解はない [15][16]。(n,m)=(1,1) について調べたところこのモデルでは成長速度最大するとき、ネットワークによる傾きのばらつきはあるものの power-law が成り立っている。フラックス ν の分布は $P(\nu) \propto \nu^{-1.6 \sim 1.8}$ 程度である。

2.3 エナジェティクス

エナジェティクスを議論するためにいくつかの仮定を確認する。まず系のサイズは十分小さく、内部の化学反応などで生まれた熱は速やかに環境に吸収され系の温度は一定とみなせるとする。このとき外界が十分大きく、系との熱のやりとりによる外界の温度変化がないことも同時に仮定している。また系にかかる圧力は変化しないとする。それゆえ化学反応を扱うにあたって等温等圧過程についての熱力学を用いる [17]。

内部の反応系は水を溶媒とした希薄溶液とみなせるとする。つまり平衡状態での成分 i の単位体積あたりの自由エネルギーは $\mu_i = \mu_i^0 + \frac{1}{\beta} \log x_i$ とかけるとする。さらに化学反応の流れが大きくなり、非平衡状態においても各成分の自由エネルギーは平衡状態のもので書けるとする。そのとき反応 $i \rightarrow j$ において成分 i, j の濃度が一定ならば、反応の流量を f とするとその反応熱は $(\mu_j - \mu_i)f$ である。変化しない環境におかれた小さい系なら大抵は満たしていると考えられる等温等圧の仮定と異なり、この希薄溶液の仮定及び平衡状態の自由エネルギーを用いることが出来るという仮定は疑わしい。特に細胞内は非常に crowd な環境にあることが知られており、それは拡散や化学反応の kinetics や巨大分子の集合状態に大きく影響していると考えられている [18][19]。しかしこれらの複雑な環境や非平衡性の影響を正確に考慮した上で各熱力学量を計算することは非常に困難であるため、より正確な議論のための出発点として希薄近似及び局所平衡の仮定を用いることは不適當ではないと考える。

以上の仮定から系の単位体積あたりの自由エネルギーは $G_{gibbs} = \sum_i \mu_i x_i$ であり、その時間変化は

$$\begin{aligned} \frac{dG_{gibbs}}{dt} &= \sum_i \dot{\mu}_i x_i \\ &+ \sum_i \left\{ D_i (N x_i)^n (X_i - x_i) - x_i \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \right\} \mu_i \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{i,j,l}^N \text{Con}(i,j,l) x_l (x_l N)^{m-1} (k_{ji} x_j - k_{ij} x_i) \{ \mu_i - \mu_j \} \end{aligned} \quad (2.13)$$

定常状態では $G_{gibbs} = 0, \dot{\mu}_i = 0$ であるから

$$\sum_i \left\{ D_i (N x_i)^n (X_i - x_i) - x_i \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \right\} \mu_i = -\frac{1}{2} \sum_{i,j,l}^N \text{Con}(i,j,l) x_l (x_l N)^{m-1} (k_{ji} x_j - k_{ij} x_i) \{ \mu_i - \mu_j \} \quad (2.14)$$

となる。これは (栄養流入と希釈によって系に供給される自由エネルギー) = (反応によって開放される自由エネルギー) と解釈できる。したがって右辺は定常状態では系の発熱を表す。発熱はしばしば代謝率の指標となるほか、多細胞生物に対しては個体質量 M との間に allometric な関係 (発熱 $Q \propto M^{\frac{3}{4}}$) が成り立つことが知られているなど [20][21]、重要な量である。ただし今のモデルは 1 細胞を扱うものであり、質量-発熱間になりつつアロメトリーについては考慮しない。これは必ずしも不自然な仮定という訳ではない。例えば最近真核単細胞生物について carbon biomass と発熱が isometric な関係にあることが報告されている [22]。これはサイズが小さく、常に生命系が環境に関し等温条件下にあるとみなせるような場合には上で述べたタイプのアロメトリーは一般的振る舞いではない可能性があることを示唆する。

$D > D_c, D'_c$ では系の内部での反応が起こっていないため、成長する状態を考えると時には除外してよいだろう。この場合には発熱は 0 ないし非常に小さい (ただし代謝の起こっていない、枯草菌などに見られる spore や植物の種などについて考察する際にはそのような状態が重要になる可能性はある)。またモデル (0,2) で見られるようにアトラクターが周期解であるときは $\dot{\mu}_i \neq 0$ となるので簡単のため扱わない。したがってモデル (0,1), (1,1) について調べる。

2.3.1 発熱と成長速度

発熱の D 依存性について図 19 に示した。同じネットワークでの成長速度の D 依存性も同時に示してある。後の議論のため少し詳しく見る。まず成長速度と発熱はほぼ同じ傾向を持つことが分かる。これは発熱の原因である、化学反応の流量と、反応物生成物間の自由エネルギー差のいずれも、系への物質流入速度 (=成長速度) にしたがって大きくなるためである。ただし反応流量と自由エネルギー差の増加の原因はそれぞれ異なる。化学反応の流量の増加は反応に利用できる成分の流入の増加によって直接起こるが成分間の自由エネルギー差は成長による希釈効果によって栄養成分からの距離の違いによる相対的濃度差が増加することで生まれる。

成長速度に見られるピークについては図 7 及び対応する本文により理解できているので、発熱に見られるピークについて説明する。これは D が小さいときは成分間の濃度差が D とともに増加することで反応流量が増えるが、 D が大きいときには栄養成分濃度の増加に伴う触媒成分の減少により反応流量が減少することによる。これを詳しくみるため栄養成分の分解による発熱を近似的にかくと、非栄養成分の濃度を平均値 $x = \frac{1-S}{N-1}$ で置き換えることで

$$Kx(S-x) \frac{1}{\beta} (\log S - \log x) \quad (2.15)$$

となる。 D が増加していくと S は増加し同時に x は減少するため、これは S についてピークを持つ関数である。非栄養成分間の反応による発熱についても、その反応のための成分が栄養成分の分解によ

て得られるものであるため、eq(2.15) とほぼ同じ傾向を持つ。

細かくみると、成長速度のピークは発熱のピークに比べ、D がより大きい側にあることがわかる。これは栄養成分濃度が、分解によって失われると同時に、希釈効果によっても減少することによる。このことを模式的に表すと「成長=栄養成分流入=分解 + 希釈」であり、「希釈=栄養成分濃度 × 成長」であるため、「成長=分解/(1-栄養成分濃度)」である。栄養の拡散係数 D の増加に対して分解速度 (~ 発熱) はピークを持つが、1/(1-栄養成分濃度) は単調増加なので、成長のピークは発熱より大きな D 側にずれる。これが成長速度と発熱のピークの位置の違いを生み出す原因である。

図 19 には平均場近似による発熱、成長速度の推定値を重ねて描いてある。ただしここでは $S \gg x$ とは限らないので、平均場方程式として栄養成分から非栄養成分への反応も考慮したもとの eq.2.3 を用いている。そのとき、成長速度の推定値は

$$g_{mfa} = D \frac{1-S}{N-1} (S_0 - S) \tag{2.16}$$

$$\text{ただし } S = \frac{1}{2} \left(S_0 + 1 + \frac{K}{DN} + \frac{\rho}{DN} \pm \sqrt{\left(S_0 + 1 + \frac{K}{DN} + \frac{\rho}{DN} \right)^2 - \left(S_0 + \frac{\rho}{DN} \right)} \right) \tag{2.17}$$

発熱の推定値は先述した eq(2.15) である。D が小さい時には平均場近似はよくあっていること、D が大きくなり成長速度がピークに近づくと、トランスポーター濃度の過大評価により推定値自体も過大評価となることは発熱と成長速度に共通である。

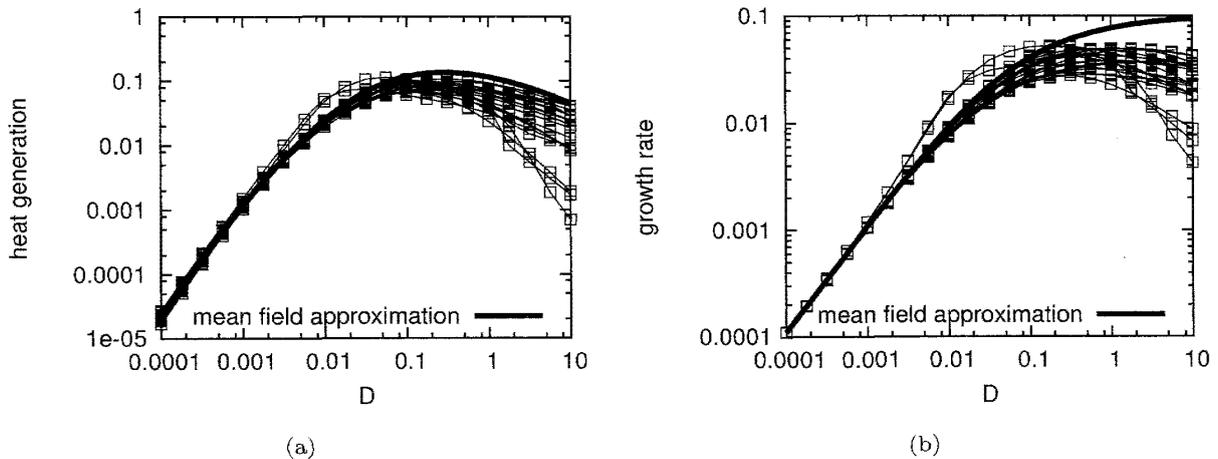


図 19 (n,m)=(1,1) (a) 固定点の発熱の D 依存性 (b) 固定点の成長速度の D 依存性。点を伴った線はそれぞれ異なるネットワークに対する結果を表す。実線は平均場近似。パラメータは $N = 100, S_0 = 1.1, \beta = 1.0$

次に D 及びその他のパラメータを固定し、発熱の K 依存性について調べてたのが図 20、図 21 である。各 K に対し、ネットワークをそれぞれ 50 サンプル生成し、時間発展後固定点における成長速度、発熱を記録した。各点の一つのランダムネットワークに対応する。図 19 と同様、実線にて平均場近似 (eq(2.3)) による推定値も同時に示した。

図 20 はモデル (0,1) について、図 21 はモデル (1,1) についての結果であるが、基本的な傾向は共通であることがわかる。両方のモデルで、 K が増加するにつれ成長速度は平均的には単調増加するが発熱はピークを示す。 D の変化に対する結果と異なり成長速度と発熱は単調な関係にないことが分かる。発熱が減少し、成長速度との負の相関が顕著になる $K > 10$ においては平均場が良い近似になっているので、発熱について eq(2.15) を用いて考える。すると K の増加に対し栄養分解反応流量 $Kx(S-x)$ は単調増加しているが、栄養非栄養成分の自由エネルギー差 $\frac{1}{\beta}(\log S - \log x)$ が減少するために栄養分解反応による発熱 eq(2.15) も減少することがわかる。つまりここでの、 K が大きいネットワークにおいて発熱が減少しているのは自由エネルギー差の減少によるものであり D を変化させたときに見られる反応流量の減少に伴う発熱の減少とは異なるものである。

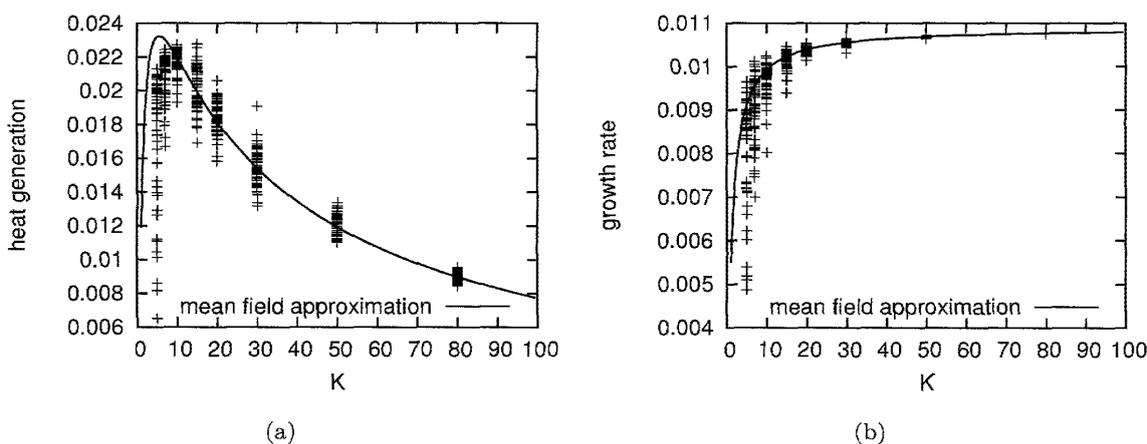


図 20 モデル $(n,m)=(0,1)$ においてランダムネットワークのアンサンブルに対して見た (a) 固定点の発熱の K 依存性 (b) 固定点の発熱と成長速度の関係。各点はランダムに生成されたネットワークの固定点を表す。実線は平均場近似 (本文 eq2.3)。パラメータは $N = 100, S_0 = 1.1, \beta = 1.0, D = 0.01$

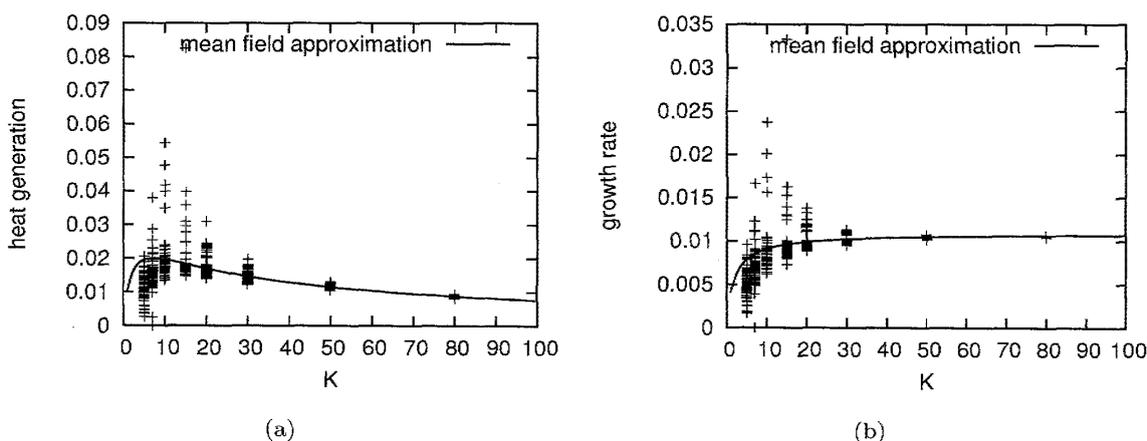


図 21 $(n,m)=(1,1)$ (a) 固定点の発熱の K 依存性 (b) 固定点の発熱と成長速度の関係。各点はランダムに生成されたネットワークの固定点を表す。実線は平均場近似 (本文 eq2.3)。パラメータは $N = 100, S_0 = 1.1, \beta = 1.0, D = 0.01$

多細胞生物に対して、質量-発熱間の allometric な関係が見出されたように、このモデルにおいて異なる種間でなりたつ関係を見出すことはできるのだろうか。このモデルの範疇では、異なる種とは異なる代謝系を持つということであるので N, K のネットワーク間に成り立つ関係を考えることになる。異なるネットワークを比較するには意味のあるパラメータをとる必要があるが、ここでは成長速度を最大化するような D のもとで各量を比較するとする。成長速度を最大化する D が存在することがわかっているモデル (1,1) についてそのことを調べる。そこで各 N, K について成長速度を最大化する D をとったときの成長速度と発熱のランダムネットワークに対する平均をとった。その結果が図 22 である。これは、 D の変化に対する成長速度の最大値を g_{max} と表記すると、発熱 Q とシステムサイズ N については

$$Q \propto N^{-1} \tag{2.18}$$

Q と最大成長速度 g_{max} については

$$Q \propto (g_{max})^{0.8 \pm 0.1} \tag{2.19}$$

の関係を示唆する。さらにモデル (2,1) においても g_{max} 及びそのときの発熱に変化はないため、この関係は (2,1) に対しても成り立つ。

成長速度が最大するとき、成分濃度についての Zipf's law ($x(d+1) = x(d)/K$) が成り立っていることを用いると、発熱 $Q \propto N^{-1}$ は以下のように説明できる。まず栄養成分からの距離が d の成分の数は $\sim K^d$ であり、栄養成分から他の成分までの距離の最大値が h であるような要素数 $N = \sum_{p=0}^h K^p$ のネットワークを考える。ただしこれはいわゆる木を考えているのではないことに注意が必要である。栄養成分からの距離が等しい成分間にはパスがいくらあってもよい。この理想的なネットワークで $x(d+1) = x(d)/K$ が成り立っているとすると $S = \sum x(1) = \sum x(2) \dots$ であるから栄養成分濃度は $S = \frac{1}{h+1}$ とわかる。要素数 $N = \sum_{p=0}^h K^p$ 、成分あたり平均パス数 K のランダムネットワークは上に近い状況であり $S \sim \frac{1}{h+1}$ と期待できる。ここで $K \geq 10$ ならば $\sum_{p=0}^q K^p \sim K^q$ だから実効的なネットワークの高さを

$$h_{eff} = \log_K N \tag{2.20}$$

と考えることができ、そのとき栄養成分濃度は

$$S \sim \frac{1}{h_{eff} + 1} = \frac{\log K}{\log N} \tag{2.21}$$

である。さらに、発熱の計算のため近似的に栄養成分からの距離 d が等しい成分の濃度は等しいとする。そのとき発熱 Q は \sum_i (距離 $d=i$ の成分から $d=i+1$ の成分の間の反応による発熱の総和) とかけ、

$$\begin{aligned} Q &\sim Kx(S - x(1))\left(\frac{1}{\beta}(\log S - \log x)\right) + K^2x(x(1) - x(2))\left(\frac{1}{\beta}(\log S - \log x)\right) \dots \\ &\sim K \frac{1-S}{N-1} S \left(1 - \frac{1}{K}\right) \left(\frac{1}{\beta}(\log K)\right) \times h_{eff} \\ &\sim \frac{\log K}{\beta} \frac{K-1}{N-1} \left(1 - \frac{\log K}{\log N}\right)^2 \propto N^{-1} \quad (N \rightarrow \infty) \end{aligned}$$

となるため N が K に対し大きいときには $Q \propto N^{-1}$ となることが理解できる。

成長速度についても Zipf's law を用いた上で計算してみる。eq2.3 で $\frac{dS}{dt} = 0$ とおけば

$$\text{成長速度} = \frac{Kx(S-x(1))}{1-S} = \frac{K-1}{N-1} \left(\frac{\log K}{\log N} \right) \quad (2.22)$$

となる。 $Q \propto (g_{max})^{0.8 \pm 0.1}$ という関係は、 $Q \propto N^{-1}$ を考慮に入れると $g_{max} \propto N^{-1.25 \pm 0.15}$ を表すので、eq(2.22) は図 22 の結果とはあわない。近似的修正として考えられるもののひとつは、トランスポーターの濃度の推定 $x_t \propto (1-S)$ を、適切に変更することである。しかし図 22 に得られた結果自体が、もっと複雑な依存性を持つ g_{max} の直線に見える部分をサンプルしているに過ぎない可能性はある。

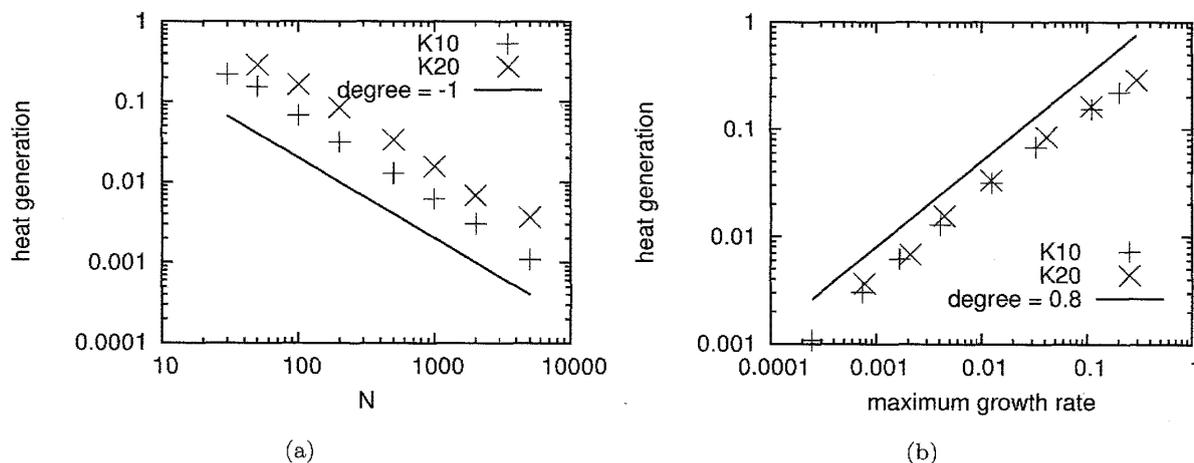


図 22 (n,m)=(1,1) (a) 成長速度最大のときの発熱のネットワーク平均の N 依存性。ネットワークのサンプルにあたって K は固定されている。ここでは K=10,20 の場合について示した。(b) 成長速度最大のときの発熱と成長速度の関係 N について生成したネットワークのサンプル数は、N=30 に対し 200sample、N=50,100,200,500 に対し 50sample、N=1000,2000,5000 に対し 5sample。パラメータは $N = 100, S_0 = 1.1, \beta = 1.0$

2.3.2 考察

2.3 節では、各成分に与えられた標準自由エネルギー $\{\mu_i^0\}$ の情報と、等温等圧の仮定、及び化学反応に対する各成分の局所平衡の仮定を用いることで、系の発熱 Q を計算した。結果は以下のようになった。

1. 同一の反応ネットワークで、系への栄養成分の拡散速度を変化させるとき、成長と発熱は同じ傾向で変化する。
2. 栄養成分の拡散速度を固定してネットワークの反応を増やしていくとき、成長速度は平均的には単調に増加するが発熱はピークを示す。
3. 栄養の拡散速度 D を成長速度が最大値 g_{max} をとるように調整したとき、異なる要素数 N と共通の平均成分あたり反応数 K のネットワークにわたって $Q \propto N^{-1}$ 、 $Q \propto (g_{max})^{0.8 \pm 0.1}$ の関係が見られる。

結果 3 について特に考察する。この成立のためには前提として系が成長速度最大の状態になければならない。まず生命系について、成長速度を増大させる強い淘汰圧がかかっていると考えられる単細胞生物

に対してはこの条件は成り立っているだろう。成長する触媒反応系についても同一環境に別種の系が同時に存在し、各系が成長を続けていく場合にはある種の選択が働き、成長の速い系が残るということはありうる。

結果3に示された関係の内容についてであるが、まず成長する触媒反応系においては一般に成分数 N が大きいほど成長が遅いという傾向は存在すると思われる。それは N が増大するほど各触媒の量が減少するため系内で起こる各反応の進行速度が遅くなるためである。この傾向は生命系に対しても存在するだろうか。例えば大腸菌と酵母では大腸菌の分裂速度の方が数倍速い [23] という事実があるが、これは単純な系の方が複雑な系より速く増殖できるという傾向であろう。このような生命系の複雑性 (例えば遺伝子数など) とモデルの触媒反応ネットワーク要素数 N を結びつけるのなら、生命系に対しても同じ傾向が成り立つ可能性はあるのではないだろうか。微生物の発熱についてはまだ実験が多くはないため、データが揃うのは今後のことであるが、このような系に対して eq(2.18),(2.19) が定量的に成り立つか、もしくは弱めて成長速度の減少は発熱の減少よりも急であるということが成り立つか、調べてみるのは興味深い。ただし現実の生命系では種ごとに至適生育温度の違いや細胞内の成分密度の違いによって平均的な反応速度が大きく異なるという場合がありうる。このような系に対して上記の関係式を適用するには発熱や成長速度などの量は反応速度で規格化しなくてはいけない。この規格化がどれほど適切に実行できるかは、調べなくてはならない点である。

3 化学反応により成長する触媒反応系

3.1 growth reaction モデル

3.1.1 モデルの導入

2章では増殖、栄養流入、化学反応の扱いがモデルを定義することを述べ、その上で、化学反応における触媒の次数と栄養流入の入れ方の異なるモデルを導入しそれについて調べた。しかしそれら2章で扱ったモデルは系の成長が栄養流入によって即座に起こるため、成長のために仕事をする、といった過程が導入し難いモデルになっていた。この章では eq(2.1) において増殖の入れ方 $\frac{dV}{dt} = f(\{x_i\})$ を変更したモデルを考える。ここでは系の反応のうちいくつかはそれが進むと系が成長するとする。そのような反応を growth reaction と呼ぶ。具体的には脂質膜を合成する反応などを想定している。また可逆性の要請から growth reaction は逆向きに進むとき系を収縮させる。反応ネットワークの構造を表す $Con(i,j,l)$ に加え、反応が growth reaction であるかどうか及び反応の向きについての構造を表すため行列 A を導入する。 A は

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & (\text{反応 } j \rightarrow i \text{ が growth reaction である}) \\ -1 & (\text{反応 } i \rightarrow j \text{ が growth reaction である}) \\ 0 & (\text{反応が存在しないまたは growth reaction でない}) \end{cases}$$

で定義される。トランスポーター及び触媒の次数については最も単純な $(n,m)=(0,1)$ を採用する。以上をまとめ、成分 x_i の濃度の時間発展を次のように書く。

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j,l}^N Con(j,i,l)x_l(k_{ij}x_j - k_{ji}x_i) + D_i(X_i - x_i) - x_i \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \quad (3.1)$$

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \frac{\gamma}{2} \sum_{i,j,l} A_{ij} \text{Con}(j,i,l) (k_{ij} x_j - k_{ji} x_i) \quad (3.2)$$

γ は単位 growth reaction によりつくられる体積、 k_{ij} は反応 $j \rightarrow i$ の速度定数。growth reaction が進行するには ϵ のエネルギーが必要になるとする。つまり growth reaction には逆向きに化学ポテンシャル勾配 ϵ がついているとする。したがって反応 $j \rightarrow i$ の速度定数は

$$k_{ij} = \begin{cases} \tilde{k}_{ij} & A_{ij} = 1 \\ e^{\beta\epsilon} \tilde{k}_{ij} & A_{ij} = -1 \end{cases}$$

ただし

$$\tilde{k}_{ij} = \min[1, \exp(-\beta(\mu_i^0 - \mu_j^0))]$$

である。ここで導入したエネルギーコスト ϵ の起源として考えているのは次のようなことである。 $i \rightarrow j$ が growth reaction であるというとき、実際は細胞の一部を成すような物質（脂質膜や細胞骨格など）biomatter とその材料 material が反応にカップルしており $i + \text{material} \rightarrow j + \text{biomatter}$ であるとする。そして biomatter と material の化学ポテンシャル差が ϵ だとする。この時 biomatter と material の濃度が変化しなければ growth reaction $i \rightarrow j$ の kinetics を上で示したように書くことができる。

さらにこのモデルでは栄養成分に加え外部での濃度が低い、流出する成分を考える。2章のモデルでは成分濃度の総和 $\sum x_i$ が決まっていた結果各成分の平衡状態での濃度も $x_i^{eq} = e^{-\beta\mu_i^0} / \sum_j e^{-\beta\mu_j^0}$ と一意に決まっていた。そのため外部の成分濃度を $X_i > x_i^{eq}$ と高くとれば必ず系へ栄養成分を流入させることが出来た。しかし今のモデルでは一意に定まった x_i^{eq} は存在しないため、代わりに外部での濃度の低い成分（以下流出成分）を考えることによって栄養成分の系への流入を保証する。そのため D_i, X_i を

$$D_i = \begin{cases} D & (\text{成分 } i \text{ が栄養成分または流出成分}) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases}$$

$$X_i = \begin{cases} S_0 & (\text{成分 } i \text{ が栄養成分}) \\ W_0 & (\text{成分 } i \text{ が流出成分}) \end{cases}$$

と決める。ここで $W_0 < S_0$ である。

growth reaction は全反応の中で割合 A_{frac} を占めるとする。その際、growth reaction の向きはどのように決めるべきであろうか。反応方向を全くのランダムに決める場合、その flux の総和は ~ 0 となり成長は起こらないのでなんらかの秩序をもって向きを決める必要がある。まずここでは成分 $i=0$ を栄養成分、 $i=N-1$ を流出成分とする。その上で growth reaction は成分のインデックス i の大きい成分に向いているとする。このとき栄養成分 ($i=0$) を中間成分 ($i=1 \dots N-2$) に分解する反応、中間成分を流出成分 ($i=N-1$) に分解する反応はもし growth reaction であるならば必ず系を成長させる。中間成分同士の反応については系を成長させるか収縮させるかはランダムになる。 A_{ij} による表現は

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & (i \rightarrow j \text{ または } j \rightarrow i \text{ が growth reaction であり、かつ } i > j) \\ -1 & (i \rightarrow j \text{ または } j \rightarrow i \text{ が growth reaction であり、かつ } i < j) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (3.3)$$

となる。

発熱、効率の定義を行う。そのために先にいくつかの量を定義しておく必要がある。まず growth reaction によりなされる仕事率は growth reaction の流量の和と負荷 ϵ の積であるので

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i,j,l} A_{ij} \text{Con}(j,i,l) (k_{ij}x_j - k_{ji}x_i) \epsilon$$

と分かる。同様に growth reaction による反応系 x_i からのエネルギー散逸率及び全反応による反応系 x_i からのエネルギー散逸率はそれぞれ

$$U_g = \frac{1}{2} \sum_{i,j,l} |A_{ij}| \text{Con}(j,i,l) (k_{ij}x_j - k_{ji}x_i) (\mu_j - \mu_i)$$

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i,j,l} \text{Con}(j,i,l) (k_{ij}x_j - k_{ji}x_i) (\mu_j - \mu_i)$$

と表される。ここで反応系 $\{x_i\}$ から失われたエネルギーの一部を用いて growth reaction による仕事が行なわれるので、 U のうち一部は反応系を含む系全体には残ることに注意する必要がある。 W, U, U_g が時間的に変化しないときに、これらの量を用いて効率 η を

$$\eta \equiv \frac{W}{U_g} (< 1) \tag{3.4}$$

で、発熱 Q を

$$Q \equiv U - W \tag{3.5}$$

で定義する。

3.1.2 力学系としての性質

まず eq(3.1),(3.2) による反応によって成長するモデルと、2章で扱った流入によって成長するモデルの違いを見る。そのためにまずは負荷 ϵ が0のときにアトラクターの成長速度 g と栄養成分濃度 S の D 依存性を調べた。観察した限りでは常に安定固定点が1つだけ存在した。 $N=50, K=20, A_{frac}=0.5$ である1つのネットワークについて、固定点での値を図23に示す。

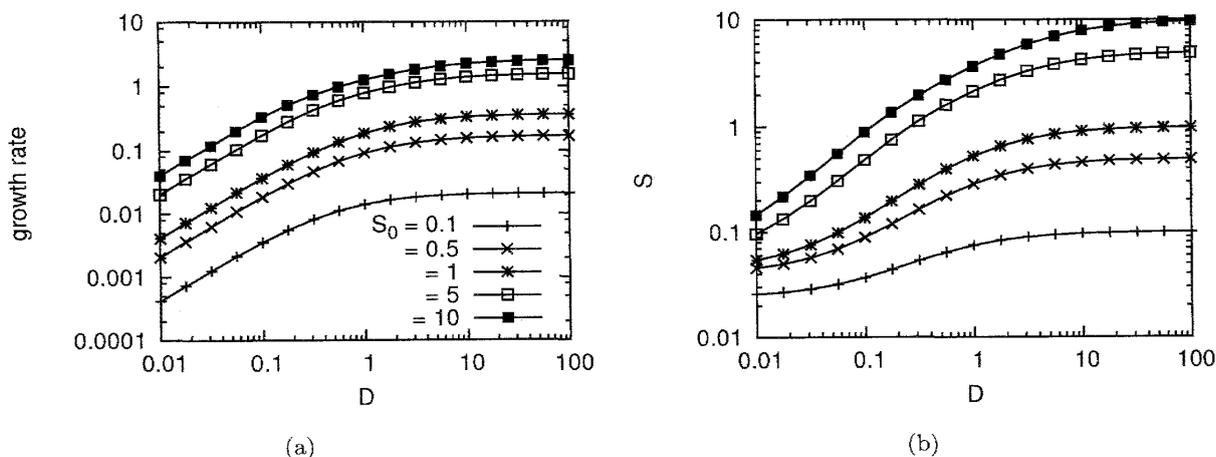


図23 $\gamma=0.1, 0.5, 1, 5, 10$ に対して固定点での成長速度、栄養成分濃度の値をプロットした。(a) 成長速度の D 依存性 (b) 栄養成分濃度の D 依存性 $N=50, K=20, A_{frac} = 0.5, S_0 = 1.0$

2章のモデルでは内部成分濃度は最大値1を持っていた。今のモデルにはそのような最大値は存在しないため、 S_0 によらず $D \rightarrow \infty$ で栄養成分濃度、成長速度の値は一定値に収束する。内部の成分がないときには成長は起こらないので、トランスポーターが存在しなくても栄養成分が系の全てを占めることはない。

3.1.3 負荷依存性

負荷 ϵ の成長速度、効率への依存性について調べた。 $\epsilon > 0$ である場合は系が収縮しつづける軌道に乗ることがある。この結果ネットワーク及びパラメータに依存し、成長速度 g が負である固定点に到達する場合と収縮により内部成分が濃縮され続け $\sum x_i \rightarrow \infty$ となる場合がある。この状態では細胞が維持されないのここでは考えない。成長速度 $g > 0$ である固定点についてのみ結果を示す。まずネットワークが一列に連結された特殊な場合について述べ、その後一般のランダムネットワークについて述べる。

・ chain network の場合

以下の条件を満たすネットワークを chain network と呼ぶ。

1. 栄養成分から排出成分まで化学反応が1列につながっており、枝分かれ、ループがない。
2. growth reaction は常に栄養成分から排出成分側を向いている。

$N=5$ である1つの chain network に対し、成長速度と効率の負荷依存性を調べた結果を図24に示した。

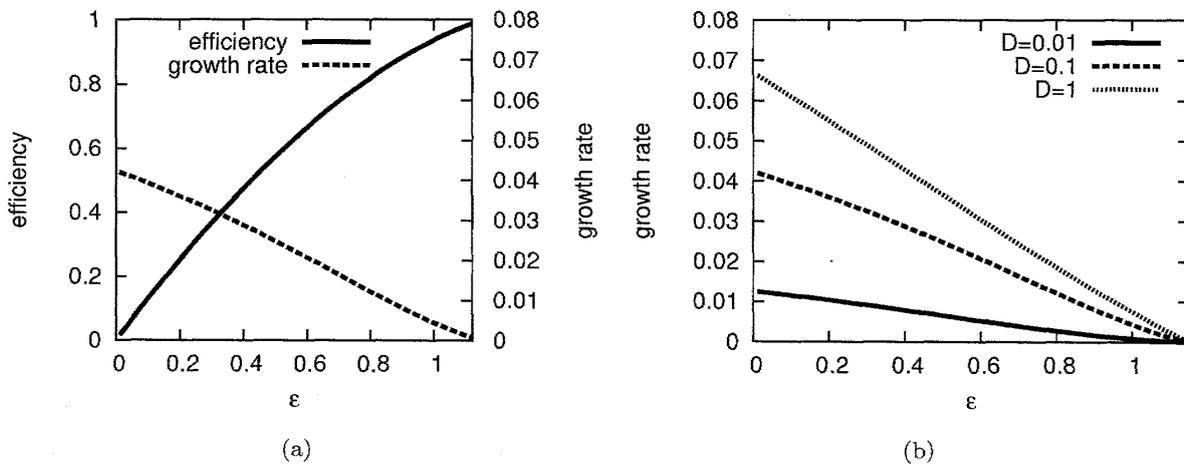


図24 $N=5$ の chain network. $S_0 = 1, W_0 = 0.001$ (a) 効率と成長速度の負荷 ϵ 依存性。ある時点で成長速度0かつ効率1となる。 $\gamma=0.1, D=1.0$ (b) $\gamma=1.0$ かつ $D=0.01, 0.1, 1$ についての成長速度の負荷 ϵ 依存性。Dに依らず同じ負荷 ϵ で成長速度は0となる。(a)と比べることによって成長速度=0とする ϵ は γ の値にも依らないことがわかる。

負荷 ϵ の増大は chain network の反応流量を減らすため、 ϵ の増加にしたがって成長速度は下がっていく。また効率は負荷 ϵ の増加とともに上がっていくことが分かる。そしてある負荷 ϵ_c に達したとき成長速度は0となり同時に効率は1となる。 ϵ_c を越えて負荷を上げると系は収縮しはじめる。そのときにはもはや効率が定義できなくなるため図には示していない。

系内の growth reaction の個数を n とおくと効率は

$$\eta = \frac{n\epsilon}{U_g}$$

とかける。 U_g は ϵ によってはさほど変化しないのでこれは ϵ の増加関数である。それゆえ負荷をかけるほど効率は上がっていく

負荷が大きく $\epsilon \sim \epsilon_c$ であるとき系内の反応はほぼ平衡になっている。言い換えると全反応について、その反応による自由エネルギー減少 $\Delta\mu$ は

$$\Delta\mu \sim \begin{cases} \epsilon & (\text{反応が growth reaction である}) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases}$$

である。効率は

$$\eta \sim \frac{n\epsilon}{n\Delta\mu} \sim 1$$

であり、また発熱は

$$Q \sim n\Delta\mu - n\epsilon \sim 0$$

である。

次に一般のネットワークについて述べる。

・ random network の場合

枝分かれ、ループを持つネットワークでは成長速度、効率の負荷 ϵ 依存性は異なったものになる。典型的な $N=50, K=20, A_{frac}$ である1つのランダムネットワークについて図 25 に結果を示す。

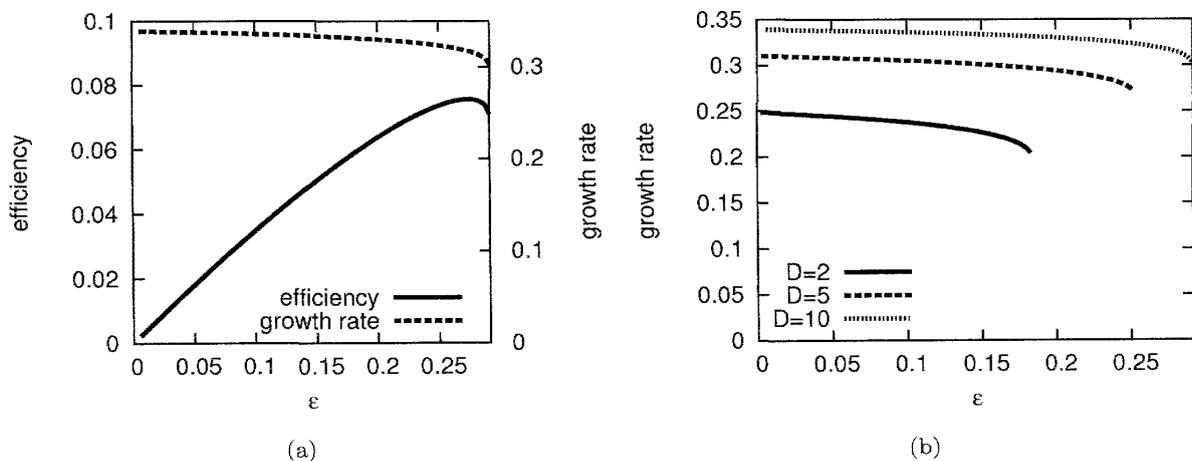


図 25 $N=50, K=20, A_{frac} = 0.5$ (a) 効率と成長速度の負荷 ϵ 依存性。ある時点で成長速度 $g < 0$ となる。 $\gamma=1, D=10.0$ (b) $\gamma=1.0$ かつ $D=2, 5, 10$ についての成長速度の負荷 ϵ 依存性。 D が大きくなるほど、成長速度 $g < 0$ とする ϵ も大きくなる。

負荷 ϵ の増加により固定点での成長速度 g は減少していき、さらに ϵ が増加すると有限の値のまま不安定化する。 $g \rightarrow 0$ となる chain network の場合とは異なることが分かる。また図 25(b) を見ると成長する固定点を不安定化させる ϵ は D が大きいほど大きくなっている。このような違いは、一般のネット

ワークでは growth reaction を含んだ反応がループを成していることに起因する。このような構造が存在するとき、負荷 ϵ の増加は growth reaction と逆向きにループを回る流量の増加を招く。これは成長に対して負の効果を持つ。また、この流れはエネルギーを浪費するために効率を減少させる。従って ϵ の増加によって成長速度は減少していき効率はある程度まで増加するものの 1 には到達しない。

一方栄養成分から中間成分への反応、中間成分から流出成分への反応は成長速度を増加させる。これらの反応流量は D とともに増加する。従って D が大きいほど系は内部ループによる成長速度減少の効果に抗し、成長を続けることが出来る。

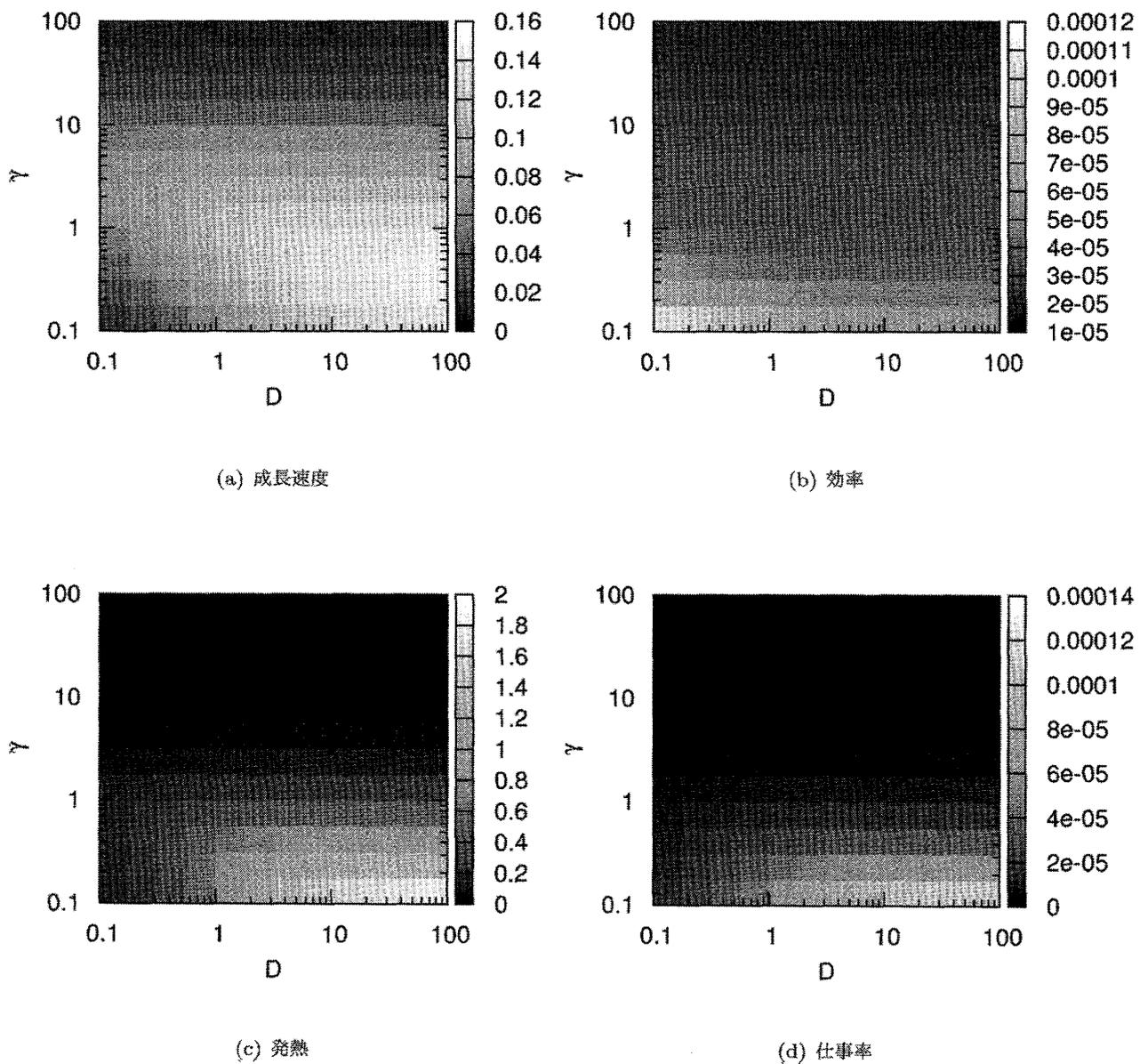


図 26 横軸: D , 縦軸: γ 。成長速度 $g > 0$ である固定点における各量を示してある。(a) 成長速度、 D について単調増加、 γ についてピークを持つ (b) 効率、 D について単調減少、 γ について単調減少 (c) 発熱、 D について単調増加、 γ についてピークを持つ (d) 仕事率、 D について単調増加、 γ について単調減少。パラメータは $N=50, K=20, A=0.5, S_0 = 1, W_0 = 0.0001$

3.1.4 成分流入と効率

成分の流入は系の非平衡性を増加させる。系の非平衡性が増加するとき、効率、成長速度などはどう変化するだろうか。今のモデルでは流入の大きさは外界での成分濃度 S_0, W_0 と拡散係数 D によってコントロールされているので両方について調べる。その際負荷 ϵ は定常的に成長する状態が存在する程度に小さくとる。成長速度が正の固定点の性質について D 依存性を調べた結果を図 26 に示した。

D に関しては成長速度... 単調増加、発熱... 単調増加、効率... 単調減少、仕事率... 単調増加の傾向を持つ。流入が増加し内部の非平衡性が大きくなるに従って発熱は大きくなるが効率は悪化するという理解しやすい結果である (ただし今は系が収縮しない程度に D が大きい場合についてのみ考えている。系の収縮と成長を分ける境界のごく近傍では D の増加によって効率が上がる場合があるが、それは例外的振る舞いである)。一方 γ に関しては成長速度... 最大値を持つ、発熱... 単調減少、効率... 単調減少、仕事率... 単調減少という結果になっている。成長速度がピークを持つ上、発熱、効率、仕事率は同時に減少している。これを理解するには内部成分濃度の変化を考える必要がある。

先に D 依存性について説明する。そのために、まず成長速度 g などの量を各反応の平均流量 \bar{f} と平均自由エネルギー減少 $\bar{\Delta}\mu$ を用いて書く。growth reaction が全て順方向、つまり体積膨張側に起こると仮定すれば、growth reaction の数 n を用いて成長速度を

$$g \sim An\bar{f} \quad (3.6)$$

で近似できる。同様に $\bar{f}, \bar{\Delta}\mu$ を用いて W, U, U_g を

$$W \sim An\bar{f}\epsilon \quad (3.7)$$

$$U \sim P\bar{f}\bar{\Delta}\mu \quad (3.8)$$

$$U_g \sim An\bar{f}\bar{\Delta}\mu \quad (3.9)$$

と書く。ただし P は全パス数である。これは定量的に正しいものではないが、今問題にしている傾向を扱うには十分である。これらを用いて効率と発熱は

$$\eta = \frac{W}{U_g} \sim \frac{\epsilon}{\bar{\Delta}\mu} \quad (3.10)$$

$$Q = U - W \sim \bar{f}(P\bar{\Delta}\mu - An\epsilon) \quad (3.11)$$

となる。 D が増加すると栄養成分の流入と流出成分の流出のどちらも増加する。そのため平均反応流量 \bar{f} は増加する。同時に栄養成分と流出成分の濃度差が増加し、その結果中間成分間の濃度差も大きくなるので平均自由エネルギー $\bar{\Delta}\mu$ が増加する。そのとき g ... 増加、 Q ... 増加、 η ... 減少、 W ... 増加となり図 26 の結果と同じ傾向を持つ。

γ が増加すると成分濃度への希釈効果が大きくなるために内部成分間の濃度差が大きくなる。効率の減少はこれに起因する。さらに希釈効果の増大は濃度総和 $\sum x_i$ の減少を意味する。発熱、仕事率は反応速度 $\propto (\sum x_i)^2$ に比例しているため $\sum x_i$ の減少に伴い急激に小さくなる。成長速度ははじめは γ とともに増加するが、栄養以外の成分の濃度が非常に小さくなっていくにつれ減少を始める。

次に、 S_0 依存性について調べた。その結果、成長速度... 単調増加、発熱... 単調増加、効率... 最大値を持つ、仕事率... 単調増加であることが分かった。 γ についての傾向は D を変化させた場合と同じである。つまり各量の γ 依存性は定性的には S_0 、 D の値に無関係である。唯一異なるのは S_0 に対しては効率にピークが存在するという点である。それゆえ効率についてのみ結果を図 27 に示した。

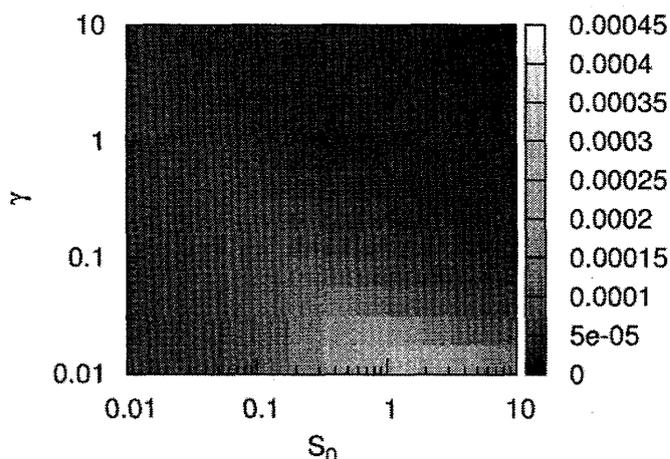


図 27 横軸: S_0 , 縦軸: γ . 成長速度 $g > 0$ である固定点における効率を示してある。 S_0 に対してピークを持ち、 γ に対して単調減少。パラメータは $N=50, K=20, A=0.5, D=1, W_0=0.0001$

効率のピークについては次のように理解出来る。まず S_0 が小さく、栄養成分から流出成分までの反応にかかっている負荷と栄養成分と流出成分間の自由エネルギー差が近いときを考える。そのとき栄養成分から中間成分、中間成分から流出成分への反応はほとんど平衡に近くその反応速度も非常に遅い。しかしネットワーク内部にある growth reaction のループでは系を収縮させる側に反応が起こりつづけるため効率が悪化する。そのため S_0 が増加し、栄養成分から流出成分への growth reaction の反応速度が大きくなるとともに効率は増加する。一方 S_0 が非常に大きいときには反応の平均自由エネルギー減少 $\bar{\Delta\mu}$ も大きい。このとき効率は

$$\eta \sim \frac{\epsilon}{\bar{\Delta\mu}}$$

であるから S_0 が増加し、 $\bar{\Delta\mu}$ が大きくなるとともに効率は減少する。これは D が大きい時に効率が落ちるメカニズムと同じである。以上から S_0 が十分小さいとき、 S_0 とともに効率は増加し、 S_0 が十分大きいとき、 S_0 の増加によって効率は減少する。この中間に効率を最大化する S_0 が存在する。

3.1.5 考察

growth reaction を導入し、「成長にエネルギーが必要である」という状況下での成長する触媒反応系の振る舞いを見た。さらに成長速度、発熱に加え、効率、仕事率を導入し、測定を行った。今の定義では効率は growth reaction により系 $\{x_i\}$ から失われたエネルギーに対する、系が行った仕事の割合として定義されている。この定義での効率は理想的な場合には 1 に近づけることが可能であることが分かった。ここでの理想的な場合とは反応ネットワークに枝分かれやループがなく、growth reaction の向きが全て栄養成分から流入成分を向いている場合を指す。このとき負荷 ϵ を増していくと成長速度 g は徐々に減少し、 $g \rightarrow 0$ となるとき効率は $\eta \rightarrow 1$ となる。しかし一般のネットワークでは負荷 ϵ を増したとき、系は有限の成長速度 g で定常的に成長する状態から急激に収縮へと転じる。その際効率も 1 より低い。また系と外界間の拡散係数 D を減少させた場合もある値以下では系は収縮する。これはネットワークに存在する growth reaction が成すループ構造が原因であった。もちろんこの場合、反応ネットワークに存在するループの形と数は、growth reaction の割合と向きの決め方 A_{ij} 及び A_{frac} に依存する。そのため系が定常成長から収縮に転じる栄養拡散係数 D や負荷 ϵ の値は今のモデルに特有のものである。しかし D, ϵ がある閾値をまたいだときに系が急激に収縮に転じるという振る舞い自体は一般の成長する触媒反応系について成り立つ可能性がある。何故ならば、growth reaction のループが効率悪化の原因とならないようにするためには反応にかかっている逆向きの自由エネルギー勾配を 1 周足し合わせた時にその和が 0 になればよいが、この条件がネットワークの内の全てのループに成り立つようにすることは極めて困難であると思われるからである。そしてネットワーク内に条件の成り立たないループが 1 つでもあるならば、そのループは効率を悪化させ系を収縮に導きうる。

拡散係数 D と外界栄養成分濃度 S_0 への成長速度等の依存性について調べた結果は

- D 依存性 ... 成長速度、発熱が増加し、効率は減少する
- S_0 依存性 ... 成長速度、発熱は増加し、効率は最大値を持つ

となった。この振る舞いは D 依存性については成分の流出入がすばやく行われるとき、内部の化学反応の自由エネルギー勾配が大きくなることによる。 S_0 依存性については上のメカニズムに加え、growth reaction のループによる定常的なエネルギーのロスが存在するため S_0 が小さくゆっくり増殖する場合には相対的に無駄が増加することが影響している。特に D 依存性については 1 反応について成り立つ振る舞いの足し合わせに過ぎない。 S_0 依存性についてもネットワーク内に growth reaction のループが存在するならばモデルの上では成り立つ。いずれのメカニズムもモデルに特殊なものではないため、一般の成長する触媒反応系に対しても成り立つことが期待できる。

3.2 エネルギー通貨を含んだモデル

3.2.1 モデルの導入

アデノシン三リン酸 (ATP) は生命系において多くの反応に関与し、エネルギー需要と供給の媒体となっている。その特徴ゆえに ATP はエネルギーの通貨と呼ばれている。より生物とのアナロジーを深めたモデルを考えようとするとき、そのようなエネルギー通貨として働く分子を考慮することは有望

な方向だと思える。そこでこれまで考えてきた内部成分 $i(=0, \dots, N-1)$ に加え、反応によりエネルギー通貨 y_+ , とその低エネルギー状態 y_- を導入する。そして growth reaction を $y_+ \rightarrow y_-$ とカップルさせて起こすとする。系の成長を起こすのにエネルギー ϵ が必要とするならば、成長反応のレートは比例定数 k_g を用いて $k_g(y_+ - e^{\beta\epsilon}y_-)$ と定式化出来る (成分の名前 y_+, y_- によって濃度も表している)。一方エネルギー通貨を作る過程が必要である。これは反応 $y_- \rightarrow y_+$ を系内部の反応 $i+l \rightarrow j+l$ とカップルさせることで実現する。質量作用則を仮定すると、その反応レートは $x_l(x_i y_- - x_j y_+)$ に比例すると分かる。エネルギー通貨の相互変換反応と既存の反応のカップルの有無及びその向きの情報を行列 B によって表す。 B は

$$B_{ij} = \begin{cases} 1 & (\text{反応 } j \rightarrow i \text{ が } y_- \rightarrow y_+ \text{ とカップルしている}) \\ -1 & (\text{反応 } j \rightarrow i \text{ が } y_+ \rightarrow y_- \text{ とカップルしている}) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases}$$

で定義する。増殖の際エネルギー通貨自身も合成されるとし、エネルギー通貨の濃度の総和は一定と仮定する。さらに簡単のため全ての反応に $y_+ \rightleftharpoons y_-$ がカップルしているとする。反応のカップルする向きについては前節の growth reaction と同様に扱う。つまり栄養成分を $i=0$ 、流出成分を $i=N-1$ にとり、 B を

$$B_{ij} = \begin{cases} 1 & (\text{反応 } i \rightleftharpoons j \text{ が存在し、かつ } i > j) \\ -1 & (\text{反応 } i \rightleftharpoons j \text{ が存在し、かつ } i < j) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases}$$

ととる。さらに y_+, y_- の標準化学ポテンシャル μ_0^+, μ_0^- は等しいとするが、結果はこの仮定に敏感ではない。加えて $y_+ + y_- = \text{const}$ とする。以上を踏まえると、変数 $\{x_i\}, y_+$ (成分名と同じ記号 y_+ によって濃度も表すとする) の時間発展は

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} = & \sum_l x_l \{ \sum Con(i, j, l) (k_{ij} x_j y_+ - k_{ji} x_i y_-) \\ & + \sum Con(i, j, l) (k_{ij} x_j y_- - k_{ji} x_i y_+) \} \\ & + D_i (X_i - x_i) - x_i \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \end{aligned} \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dy_+}{dt} = & -k_g (y_+ - y_- e^{\beta\epsilon}) - (y_+ - y_+^{eq}) \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \\ & + \sum_k \sum_{i>j} Con(i, j, l) x_l (k_{ij} x_j y_- - k_{ji} x_i y_+) \end{aligned} \quad (3.13)$$

ただし

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \gamma k_g (y_+ - y_- e^{\beta\epsilon}) \quad (3.14)$$

と書ける。growth reaction の流量から系の体積への変換率を γ と置いている。また $\mu_0^+ = \mu_0^-$ の仮定から $y_+^{eq} = (y_+ + y_-)/2$ である。eq(3.13) の右辺第一項はエネルギー通貨の消費、第二項は希釈、第三項は反応ネットワークによるエネルギー通貨の蓄積である。

ここで 3.1 節での growth reaction を考えたモデルとの関係について述べる。次の手続きによって今のモデルは $k_g \rightarrow \infty$ の極限で 3.1 節のモデルに帰着されることが分かる。成長反応速度 k_g が非常に大きいとき、 $y_+ \sim y_-$ となるため eq(3.12) の右辺第一、二項に現れるような反応の方向への y_+, y_- の影響はなくなる。また $y_+ \sim y_+^{eq}$ でもあるため、eq(3.13),(3.14) から

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \gamma \sum_k \sum_{i>j} Con(i, j, l) x_l (k_{ij} x_j y_- - k_{ji} x_i y_+)$$

これは $y_- \rightarrow y_+$ とカップルした反応を growth reaction に読み替えれば前節 3.1 のモデルと同じ状況である。

モデルの変更に伴い、新たに効率 η' と発熱 Q' を定義する必要がある。全反応による反応系 $\{x_i\}$ からのエネルギー散逸率 U' 及びエネルギー通貨の消費によりなされる仕事率 W' はそれぞれ

$$U' = \frac{1}{2} \sum_{i,j,l} Con(j, i, l) (k_{ij} x_j - k_{ji} x_i) (\mu_j - \mu_i) \quad (3.15)$$

$$W' = k_g (y_+ - y_- e^{\beta \epsilon}) \epsilon \quad (3.16)$$

と表されるのでこれらを用いて

$$\eta' \equiv \frac{W'}{U'} \quad (3.17)$$

$$Q' \equiv U' - W' \quad (3.18)$$

と定義する。

3.2.2 パラメータ依存性と分岐構造

このモデルは定常的に成長する安定固定点が 1 つのみの場合と、2 つ共存している場合がある。しかしまずアトラクターの複数性に構わず、固定点のパラメータ依存性を見る。N=24, K=10 の反応ネットワークを 1 つ選び、栄養濃度 S_0 と γ の変化の影響を見た結果を図 28 に示した。初期条件として $\{x_i\} = 1.0$ を選び、系の状態 $\{x_i\}, y_+, y_-$ が定常に達した後、成長速度、効率、発熱、仕事率を調べている。また系の収縮はこのモデルでも起こりうるが、今は負荷 ϵ 及び成分拡散係数 D の値を収縮を起こさない値にとっている。 γS_0 平面上で見たとき、前の 3.1 節のモデルと異なり効率は 2 ヶ所で極大値をとることが分かる。この複雑性は今の定義による効率が系 $\{x_i\}$ からエネルギー通貨 y_+ へのエネルギー伝達効率とエネルギー通貨消費反応の効率の積であることに由来する。系 $\{x_i\}$ から y_+ へのエネルギー伝達効率は S_0 が中程度の場合に極大値を持ち、エネルギー通貨消費反応の効率は γ が大きく S_0 が小さい場合に極大値を持っている。

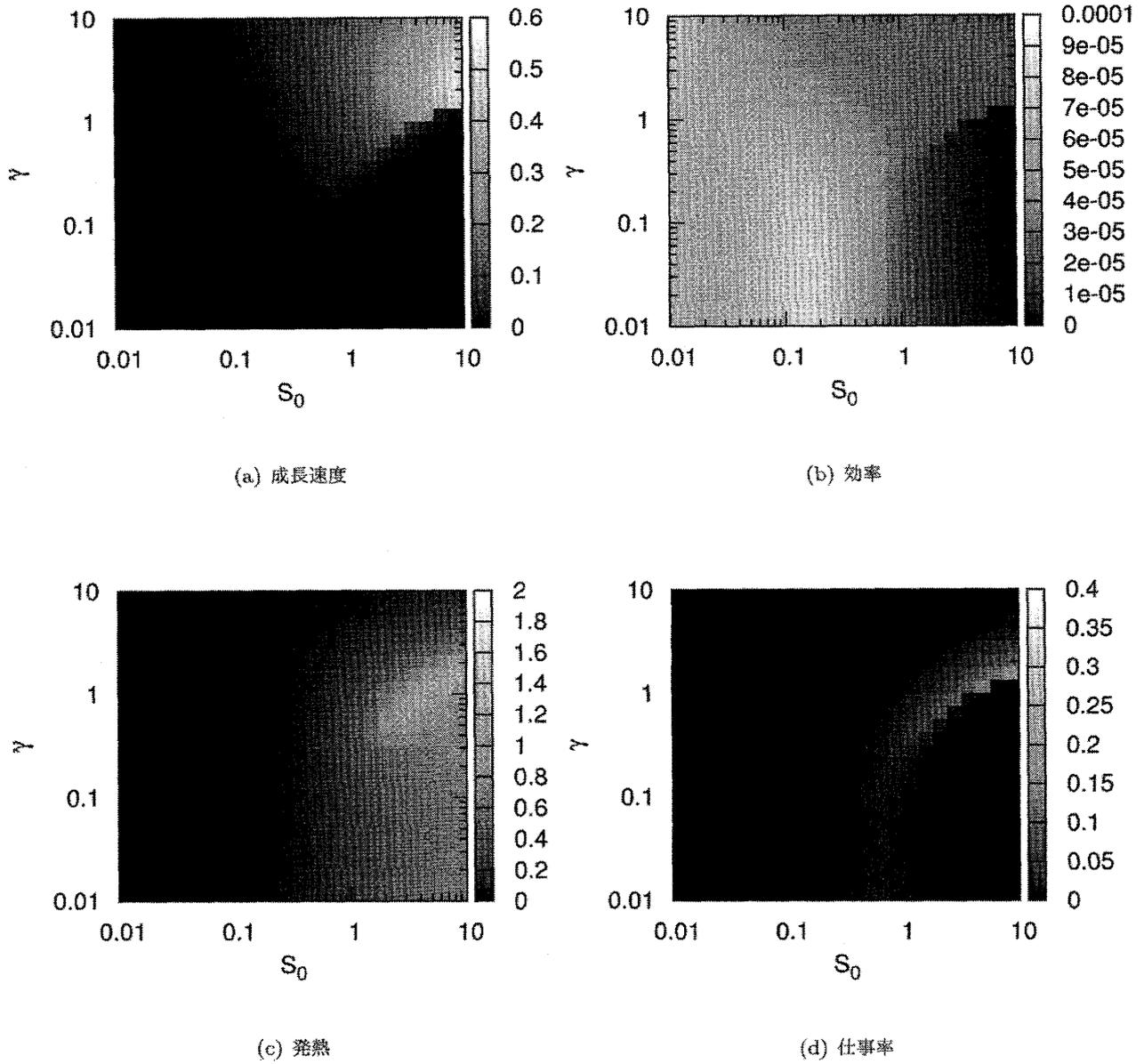


図 28 初期条件を $\{x_i\}=1.0$ にとったときの固定点における成長速度等を γ, S_0 を変えつつ記録した。(a) 成長速度。(b) 効率。(c) 発熱。(d) 仕事率。 $N=24, K=10, D=1.0, k_g = 1, \epsilon=0.0001, y_+ + y_- = 1$

分岐構造について述べる。以下で示す構造は用いたネットワークに特異的なものではない。 N 、 ρ がそれぞれある程度以上大きい場合には ($N > 8$, $\rho > 0.2$ 程度) ほとんどのランダムネットワークが定性的には同じ振る舞いを示す。

図 28 を見ると、 $S_0 > 2$ では γ の増加に対し成長速度が急激に増加する領域がある。この周辺が先に述べた定常成長する安定固定点が 2 つ存在する領域である。 $S_0 = 2, 5, 10$ について γ を分岐パラメータとして安定固定点を図 29 に示した。これからわかるように、 S_0 が小さいときは γ の変化による分岐は起こらず安定固定点は 1 つである。しかし S_0 が大きくなると状況は異なる。 γ が小さいときには安定固定点は 1 つだが、 γ が増加していくとサドルノード分岐により新たな固定点が現れる。その後安定固定点が 2 つある状態が続くがさらに γ が増加すると初めにあった固定点がサドルノード分岐により消滅し、固定点が 1 つである状態に戻る。この 2 種の固定点はそれぞれ、高 γ 側の成長が速い状態と低 γ 側の成長が遅い状態として特徴づけることができる。そこで以後前者を phase1、後者を phase2 と呼ぶ。

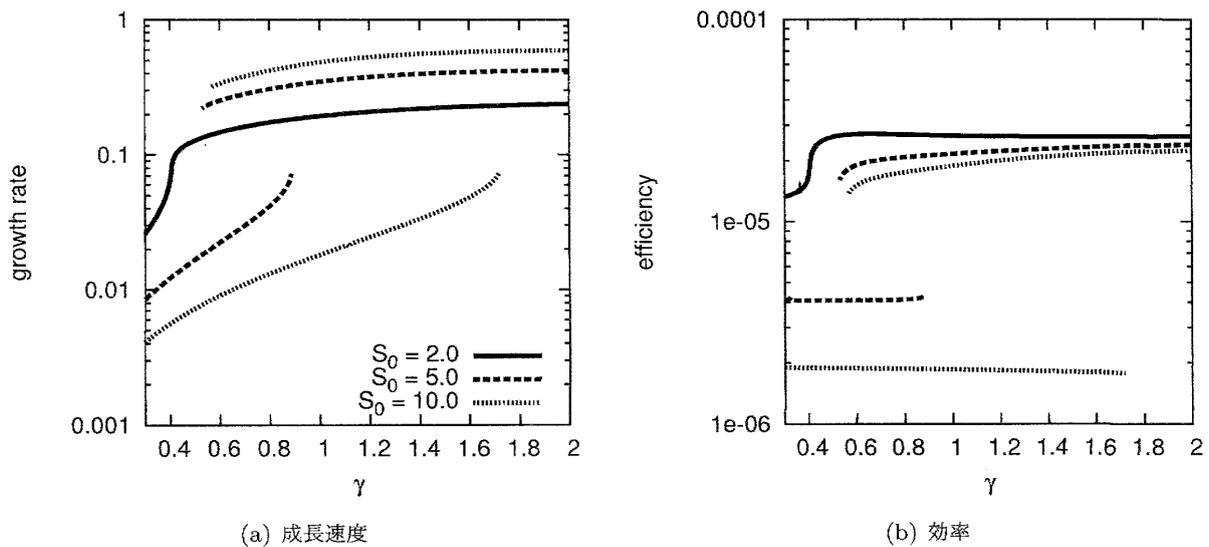


図 29 γ をパラメータとした場合の分岐の様子。 S_0 の増加するに従って、2 つの固定点の共存する領域が広がっていく。(a) 成長速度 (b) 効率 $N=24, K=10, D=1.0, \epsilon=0.0, k_g=1.0$

成長速度以外の性質についても合わせてまとめると、phase1,2 の状態はそれぞれ次の性質を持つ。

固定点	成長速度	効率	$\sum x_i$
phase 1	high	high	low
phase 2	low	low	high

phase1,2 の性質の違いを理解するため特に $\sum x_i$ に注目する。 $\sum x_i$ の違いへの寄与は栄養、流出成分以外の成分 (以後、中間成分) の濃度の違いによるものがほとんどである。したがってここからは $\sum x_i$ の代わりに中間成分濃度の平均 \bar{x} を指標として用いる。すると以下に述べるように、高い \bar{x} は \bar{x} の減少を抑えるという正のフィードバック効果を持っていることが分かる。その結果 phase1,2 をそれぞれフィードバックが働いていない状態、いる状態として理解することが可能になる。まず y_+ の濃度と \bar{x} の相互作用について定式化する。 y_+ を生成する反応の流量は、中間成分濃度をその平均値 \bar{x} で置き換

えると

$$Kx(Sy_- - xy_+) + Kx(xy_- - Wy_+) \quad (3.19)$$

とかける。また y_+ は成長反応 eq(3.14) によって消費される他に、系 $\{x_i\}$ とカップルした反応 $y_- \rightarrow y_+$ が逆向きに進むことで消費される場合がある。そのように成長反応以外での y_+ の消費は浪費と考えることが出来、その流量は x を用いて

$$uKx^2(y_+ - y_-) \quad (3.20)$$

である。したがって $\frac{d}{dt}y_+$ の x に依存する項は $Kx(Sy_- - Wy_+) - (u+1)Kx^2(y_+ - y_-)$ となる。これから、ある程度以上中間成分濃度 x が増加すると y_+ の浪費は $\propto x^2$ で大きくなり y_+ の濃度は減少することが分かる。一方 y_+ の濃度の減少は成長反応の流量を下げ、内部成分に働く希釈効果を減らすため x に対しては正の効果を持つ。したがって phase1 を中間成分濃度が低いことにより y_+ 濃度が高く保たれた結果希釈効果により x が低いまま維持されている状態、phase2 を高い x が y_+ の浪費を増し、結果成長が遅く内部成分が希釈されない状態と見ることが出来る。実際にこのような見方の元で図 29 に見られる分岐の性質を再現出来ることを次の 3.2.3 節で示す。

3.2.3 平均場近似

図 29 に表されているような分岐構造を理解するために平均場近似を利用する。栄養成分、流出成分はそれぞれの値を $S_0, 0$ で固定する。それ以外の中間成分の濃度は全てその平均値 x で置き換える。すると変数は中間成分の平均濃度 x と、エネルギー通貨の濃度 y_+ の 2 つになる。 x, y_+ の時間発展はそれぞれ

$$\frac{d}{dt}ux = Kx(S_0y_- - xy_+) - Kx^2y_- - ux\gamma k_g(y_+ - y_-) \quad (3.21)$$

$$\frac{dy_+}{dt} = Kx(S_0y_- - xy_+) - uKx^2(y_+ - y_-) + Kx^2y_- - k_g(y_+ - y_-) \quad (3.22)$$

とかける。 u は中間成分の数である。ただし y_+ に対する希釈効果の項 $\gamma(y_+ - y_-)(y_+ - \frac{y_+ + y_-}{2})$ は簡単のため落として考える。この効果を考慮しなくても前項 3.2.2 で述べた分岐は現れることが確かめられている。また、この近似では y_+ の生成に寄与する反応は栄養成分の中間成分への分解と中間成分の流出成分への分解のみであり、中間成分同士の反応は全て y_+ を消費する反応であると考えている。これは前の 3.2.2 節で phase1,2 の定性的説明に用いたのと同じ仮定である。eq(3.21),(3.22) から ux のヌルラインは

$$y_+ = \frac{K(S_0 - x) + u\gamma k_g}{KS_0 + 2u\gamma k_g} \quad (3.23)$$

y_+ のヌルラインは

$$y_+ = \frac{K(u+1)x^2 + KS_0x + k_g}{2NKx^2 + KS_0x + 2k_g} \quad (3.24)$$

である。これを異なる S_0 に対して γ を変えつつプロットした。結果を図 30(a)(b) に示す。

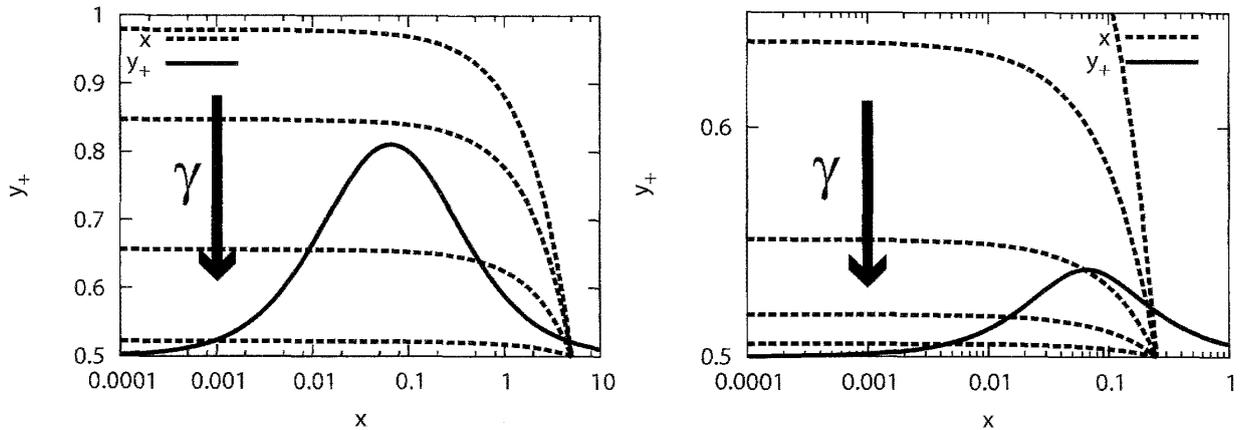


図 30 平均場近似によるヌルクライン eq(3.23),(3.24) のプロット。縦軸: x 、横軸: y_+ 。 $N=24, K=10, D=1.0, \epsilon=0.0, k_g=1.0$ 。(a) $S_0 = 10$ 、 $\gamma = 0.1, 1, 5, 50$ について示してある。 $\gamma = 0.1$ の x が大きい固定点 (phase2 を表す) からサドルノード分岐により x の小さい固定点 (phase1 を表す) が生まれ、 γ を大きくするにつれ 2 度目のサドルノード分岐により x が大きい固定点が消滅する。(b) $S_0 = 0.5$ 、 $\gamma = 0.1, 0.3, 1, 3, 10$ について示してある。 S_0 が小さいと γ が増加しても分岐は起こらない。縦軸のスケールが変わっていることに注意。

S_0 が小さいときには分岐が発生しないこと、 S_0 が大きいときには γ の増加とともに 2 度のサドルノード分岐が発生し固定点が切り替わることの両方が再現されている。

平均場近似によって γ について分岐が起こることを見たが、エネルギー通貨消費速度 k_g についても同様に分岐が起こる。さらに k_g の変化に対して、phase1 の内部状態は一定に保たれることが分かっている。それについては次項で述べる。

3.2.4 濃度分布

phase1,2 での内部成分 $\{x_i\}$ はそれぞれどんな状態を表しているだろうか。 $N=100, K=10$ であるネットワーク 1 つを用いて k_g を変化させつつ phase1,2 の rank-濃度プロットを作成したのが図 31(a) である。ただし平衡分布と一様分布を区別するため、 μ_i^0 を 0 から 1 の間の一様乱数からサンプルしている。これによって成分濃度 $\{x_i\}$ が平衡分布に従うとき、rank-濃度プロットは指数分布

$$x \propto e^{-\gamma \times \text{rank}}, \quad \gamma \text{ は定数} \quad (3.25)$$

に従うようになる。各 k_g に対して固定点における成長速度も 31(b) に示してある。これらは各 k_g に対して同一の初期条件から時間発展後に得られた固定点における値をプロットしている。 $k_g=0.1, 0.2, 0.3$ の場合は phase2、 $k_g=1.0, 10, 100$ の場合は phase1 の固定点を得られており、phase1 と phase2 は濃度分布において大きく異なっていることが分かる。このとき phase2 では状態 $\{x_i\}$ はほぼ平衡分布 $x_i^{eq} = \sum x_i \times (e^{-\beta \mu_i^0} / \sum_j x_j e^{-\beta \mu_j^0})$ をとっており、rank-濃度プロットも eq(3.25) に従っている。一方 phase1 では濃度分布は power-law に従うように見える。しかし成分数 N が小さいため断言できない。また k_g の変化に対して成長速度が一定に保たれていることが分かる。これは k_g の変化を丁度打ち消すように、固定点でのエネルギー通貨濃度 y_+ が変化していることによる。濃度分布の power-law と合わせて考えると、phase1 はエネルギー通貨濃度の調整による自己組織化臨界状態であると見ること

ができる。

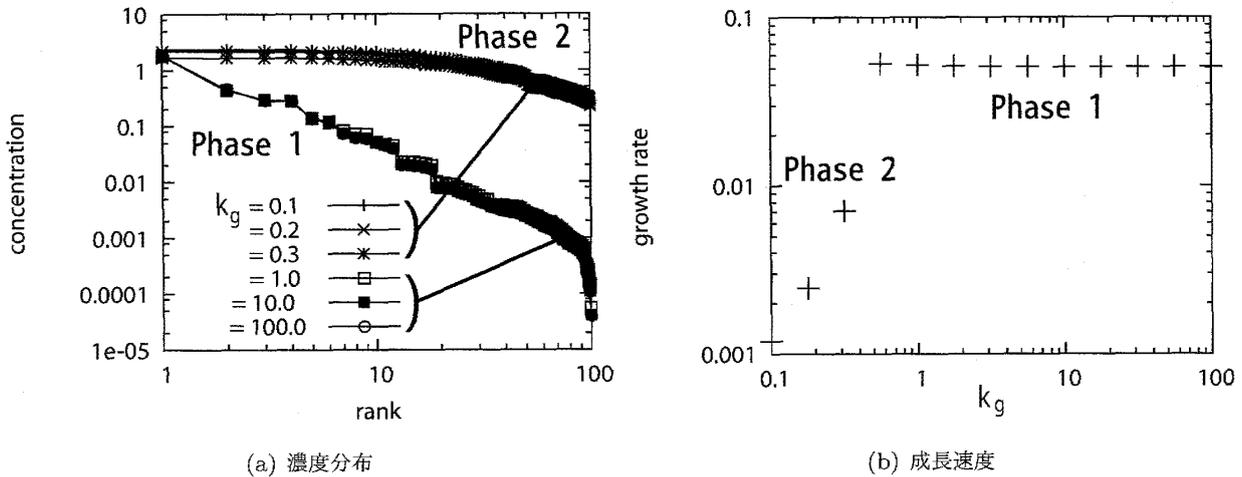


図 31 phase1,2 の (a) 成分濃度分布及び (b) 成長速度。N=100,K=10 のあるネットワークを用い $k_g = 0.1$ から 100 まで変化させて調べた。初期条件を全成分について $x_i = S_0$ にとり、時間発展後に得られた固定点の状態 $\{x_i\}$ の濃度-rank プロットを作成している。 $k_g = 0.1, 0.2, 0.3$ では phase2 の固定点が、 $k_g = 1.0, 10, 100$ では phase1 の固定点が得られた。

3.2.5 考察

この節では触媒反応ネットワークに加えてエネルギー通貨を考慮し、その消費によって成長するように設定したモデルについて調べた。特定のパラメータ領域では定常成長する固定点として phase1,2 の 2 つが得られたが、それぞれ

- phase1 ... 平衡から遠い分布、高成長速度、高効率
- phase2 ... 平衡に近い分布、低成長速度、低効率

として特徴付けられることが分かった。phase1 は速く成長することによって成長に都合の悪い要素を抑制しているという「成長により成長を維持している」状態、phase2 はそれに失敗している状態とも考えうる。今のモデルの設定ではこの 2 状態は内部成分濃度が正のフィードバックを受けるような構造が系に埋め込まれていることによって生まれる。さらに phase1 はエネルギー通貨消費速度 k_g の変化に対してはエネルギー通貨濃度 y_+ の調整を通し、成長速度及び内部状態を一定に保っていることも分かった。ただしこのような構造が一般の触媒反応系に対し普遍的に存在することは考え難い。さらにパラメータ空間上で 1 つの安定固定点のみを持つ領域が広いことを思い起こせば上のような振る舞いは今のモデルについてですら一般的なものではないことが分かる。しかしここで重要なのは成長するという事自体が成長する系に対して大域的なフィードバックを返し、その結果系の状態が大きく変化するという点である。成長する系を観察する際、または成長する系を構成しようとする際、このような視点は意味があると考えられる。

4 まとめ・展望

4.1 まとめ

本論文では物質流入と成長を考慮した触媒反応系のモデルにエネルギーを導入し、その力学系としての振る舞い及びエナジェティクスを調べた。物質流入によって成長が起こるモデル (2章) においては

- 定常成長状態と成長できない状態間の転移
- 成分濃度分布に現れる Zipf's law
- 成長速度と発熱の関係

反応によって成長がおこるモデル (3章) においては

- ネットワーク構造や系への物質流入と効率の関係
- 成長の効果による状態の生成

を見た。その上でこれらの結果が一般の成長する触媒反応系について成り立つかを議論し、生命系の振る舞いの理解につながる可能性について考察してきた。

4.2 展望

本論文で構築したモデルは高次元の力学系であるもののアトラクターは一つないし二つ、かつそのほとんどが固定点であり振る舞いは非常に単純であった。分岐のほとんどが平均場近似に基づいて記述可能であることはそれを象徴している。そのため生命系が普遍的に示す、複数の異なる状態を持つという現象に対応しうる振る舞いをモデルに見出すことが出来ない。このことは成長する触媒反応系を理解しようとする際にも大きな制限となるだろう。ある状態のエナジェティクスを議論するためには前提として状態と対応するアトラクターもしくは特徴的な軌道が必要であるから、今後は力学系としてより複雑な挙動を示すモデルを構成したい。候補としては次の系が挙げられる。

・ 化学反応ネットワーク + 遺伝子ネットワーク

化学反応ネットワークの反応経路が遺伝子ネットワークによって ON/OFF されるようにしたモデルである。事前に用意されたシグナル伝達系に依存しない適応メカニズムの探求という文脈において、遺伝子ネットワーク上の各遺伝子の状態が化学反応成分によって制御される場合について Hoshino、遺伝子同士の相互作用によって制御される場合について Furusawa らによって調べられている [24][25]。系は遺伝子ネットワーク側に起因する多くのアトラクターを持つ。

・ chemical net glass under flow

chemical net glass とは詳細釣り合いを満たし、平衡状態を持つ触媒反応ネットワークにおいて各成分の平衡状態における濃度差が非常に大きい場合のモデルである。一般のネットワーク構造に対して、平衡への緩和過程が「ガラス的」に遅くなることが Awazu, Sano らによって示されている [13][26]。2章のモデルについて各成分の標準自由エネルギー差を大きくすると ($\beta\Delta\mu \gg 1$) chemical net glass に物

質流入と成長を考慮したものになる。平衡状態での緩和過程の変化に対応し、流入と成長を考えた系でのダイナミクスも違ったものになることが期待できる。

また、本論文の範囲内においても、以下のような点についての理解は不足しており、今後の研究が必要である。

・振動状態のエナジェティクス

本論文ではアトラクターが固定点の場合のみ、エナジェティクスを扱ってきた。しかし化学反応系のダイナミクスが振動、さらにはカオスを示しうことはよく知られている。単に振動状態に対し、発熱、効率を計算するのだけであれば一周期以上の範囲にわたって平均をとればよい。そこで問題になるのは系が振動状態にある場合、発熱や効率の大きさ、及びそれらの量の成長速度などとの関係は振動のない場合に比べてどう変わるか、また振幅や周期に対しどう依存するのかといったことである。実際、生命系においても振動現象は普遍的に観測され、特に解糖系については振動的振る舞いが効率を増加させているとの主張も存在する [27]。振動状態に対するエナジェティクスが確立すれば、このような現象が一般的であるのかどうかの判断をする枠組みになる可能性がある。

・non-random なネットワークの振る舞い

本論文では少数の例外を除けば、一貫して触媒反応ネットワークとしてはランダムネットワークを選んできた。non-random なネットワークについて調べる場合、2つの方向性が考えられる。1つは現実の化学反応ネットワークに広く見られる構造を模倣することである。例えば代謝系についてはランダムネットワークとは異なり、べき乗則に従う成分あたりパス数分布 (スケールフリー性) や小さい平均頂点間距離 (スモールワールド性) を持つことが知られている。これらの構造を持つネットワークに対してはランダムネットワークについてはほぼ普遍的に成り立つことが適用出来ない場合、ランダムネットワークでは起こらない現象が生みだされる場合がありうる。

もう一つの方向は何らかの条件下でネットワークを最適化し、その構造について調べることである。特に3章で定義したモデルでは growth reaction またはエネルギー通貨の相互変換の向きに任意性があるが、それが結果を大きく左右しかねない。例えば遺伝的アルゴリズムを用いて成長速度などを最適化するようにネットワークを決定すれば、任意性による問題を軽減することが出来る。

謝辞

本研究を行うにあたり多くの時間をさいて戴き、指導教員として終始ご指導下さった金子邦彦教授に深く感謝します。金子研究室院生及びOB 諸氏、澤井研究室の方々からは多くのご助言を戴きました。研究環境を整えて下さった、スーパーユーザの石原秀至、栗川知己、嶋岡大輔の各氏に感謝します。2年間通して情報交換と議論に付き合ってくれた同期、松崎遥と神野圭太に感謝します。

参考文献

- [1] Robald D.Vale and Fumio oosawa. Protein motors and maxwell's demons:does mechanochemical transduction involve a thermal ratchet? *Adv.Biophys*, Vol. 26, pp. 97–134, (1990).
- [2] Ken Sekimoto. Kinetic characterization of heat bath and the energetics of thermal ratchet models. *J.Phys.Soc.Jpn*, pp. 1234–1237, (1997).
- [3] David P.Bartel Jack W.Szostak and P.Luigi Luisi. Synthesizing life. *Nature*, Vol. 409, pp. 387–390, (2001).
- [4] Katsuto Takakura and Tadashi Sugawara. Membrane dynamics of a myelin-like giant multilamellar vesicle applicable to a self-reproducing system. *Langmuir*, Vol. 20, pp. 3832–3834, (2004).
- [5] Koh ichiroh Shohda and Tadashi Sugawara. DNA polymerization on the inner surface of a giant liposome for synthesizing an artificial cell model. *Soft Matter*, Vol. 2, pp. 402–408, (2006).
- [6] Sheref S.Mansy et al. Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell. *Nature*, Vol. 454, pp. 122–126, (2008).
- [7] Hiroshi Kita et al. Replication of genetic information with self-encoded replicase in liposomes. *ChemBiochem*, Vol. 9, pp. 2403–2410, (2008).
- [8] M.Eigen and P.Schuster. *The Hypercycle*. Springer, (1979).
- [9] F.Dyson. *Origin of Life*. Cambridge Univ.Press, (1985).
- [10] Stuart A.Kauffman. Autocatalytic sets of proteins. *J.Theor.Biol*, Vol. 119, pp. 1–24, (1986).
- [11] C.Furusawa and K.Kaneko. Zipf's law in gene expression. *Phys.Rev.Lett*, Vol. 90, , (2003). 088102.
- [12] C.Furusawa and K.Kaneko. Evolutionary origin of power-laws in a biochemical reaction network: Embedding the distribution of abundance into topology. *Phys.Rev E*, Vol. 73, , (2006). 011912.
- [13] A.Awazu and K.Kaneko. "glassy" relaxation in catalytic reaction networks. *Phys.Rev.E*, Vol. 80, , (2009). 041931.
- [14] Hyun Youk and Alexander van Oudenaarden. Growth landscape formed by perception and import of glucose in yeast. *Nature*, Vol. 462, pp. 875–880, (2009).
- [15] Emmerling M. et al. Metabolic flux responses to pyruvate kinase knockout in escherichia coli. *J.Bacteriol*, Vol. 184, pp. 152–164, (2002).
- [16] E. Almaas et al. Global organization of metabolic fluxes in the bacterium escherichia coli. *Nature*, Vol. 427, pp. 839–843, (2004).
- [17] イリヤ・プリゴジン, デイリプ・コンディプディ. 現代熱力学. 朝倉書店, (2001). 妹尾学/岩元和敏 訳.
- [18] Katherine Luby-Phelps. Cytoarchitecture and physical properties of cytoplasm: Volume,viscosity,diffusion,intracellular surface area. *Int.Rev.Cytol*, Vol. 192, pp. 189–221, (2000).
- [19] Allen P.Minton. How can biochemical reactions within cells differ those in test tubes?

- J.Cell.Sci*, Vol. 119, pp. 2863–2869, (2006).
- [20] West G, Brown J, and Enquist B. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*, Vol. 276, pp. 122–126, (1997).
- [21] Gillooly JF et al. Effects of size and temperature on metabolic rate. *Science*, Vol. 293, pp. 2248–2251, (2001).
- [22] Matthew et al. Universal constant for heat production in protists. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA*, Vol. 106, pp. 6696–6699, (2009).
- [23] Rob Phillips, Jane Kondev, and Julie Theriot. *Physical Biology of The Cell*. Garland Science, (2009).
- [24] E.Hoshino. Master's thesis.
- [25] C.Furusawa K.Kaneko. A generic mechanism for adaptive growth rate regulation. *PLoS.Comput.Biol*, Vol. 4, pp. 35–42, 2008.
- [26] S.Sano. Master's thesis.
- [27] Peter H.Richter and John Ross. Concentration oscillations and efficiency:glycolysis. *Science*, Vol. 211, pp. 715–717, (1981).