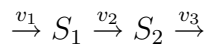


第5章 代謝流束均衡解析

基本の枠組みを最初に発表したのは大阪大学の合葉修一と松岡正佳。カリフォルニア大学サンディエゴ校の Palsson らのグループが発展に大きく貢献した。

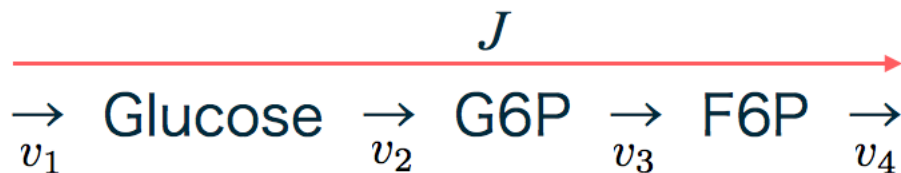
5.1 定常状態と流束

定常状態 (steady state) 物質の生成と消費が釣り合っている状態。下の経路図では $v_1 = v_2 = v_3$ となる状態。 $\frac{d[S_1]}{dt} = \frac{d[S_2]}{dt} = 0$ とも書ける。



平衡状態 (equilibrium) 定常状態とは異なる。上の図では $v_1 = v_2 = v_3 = 0$ に相当する。流れのない、よどんだ池。

流束 (flux) 定常状態における反応速度のこと。慣用的に J と表記する。下図では $v_1 = v_2 = v_3 = v_4 = J$ である。反応速度は1つの酵素の性質であるから、パス



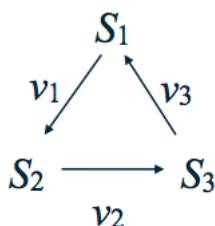
$$J = v_1 = v_2 = v_3 = v_4$$

ウェイ全体からすると局所的性質である。これに対し、流束は複数の酵素にまたがる大域的性質である。

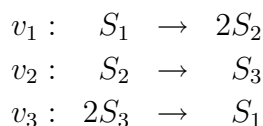
5.2 代謝経路を行列で書く

化学量論係数 (stoichiometric coefficient) 化学反応が1回起こった際に生成・消費される分子数のこと。例えば、 $2\text{H}_2 + (1)\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$ という反応式の場合、太字で書いた数字が化学量論係数である。

化学量論行列 (stoichiometry matrix) 代謝経路に含まれる全ての化学反応の化学量論係数を並べた行列。代謝経路のネットワーク構造に関する全情報を含んでいる。数式中では通常、**N** または **S** で表記される。下の図のような経路を例にとって化学量論行列の書き方を説明する。



まず、この経路に属するすべての化学反応式を書き出す。



次に、行ラベルが基質、列ラベルが化学反応となるような表をつくる。上の反応リストを見ると、反応 v_1 が1回起きるごとに基質 S_1 は1分子減少する。この関係を表すため、 S_1 の行と v_1 の列が交差するマス目に「-1」を書き入れる。同様にして、反応 v_2 が1回起きると基質 S_1 が2分子増えるので、 S_1 の行と v_2 の列が交差するマス目に「+2」を入れる。また、反応 v_3 は基質 S_1 の増減には関与しない。このようなときは対応するマス目に「0」を書く。

	v_1	v_2	v_3
S_1 :	-1	2	0
S_2 :			
S_3 :			

同様にして他のマス目にも、対応する化学量論係数を書き込む。完成した表をそのまま行列にしたものが、化学量論行列である。

$$\begin{pmatrix} -1 & 2 & 0 \\ 0 & -1 & 1 \\ 1 & 0 & -2 \end{pmatrix}$$

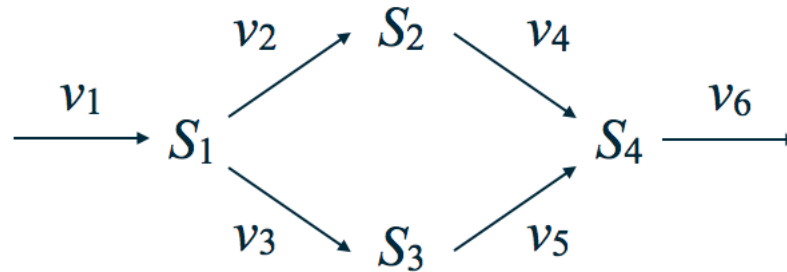
この経路の基質濃度時間変化は以下のように書ける。

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 2 & 0 \\ 0 & -1 & 1 \\ 1 & 0 & -2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix}$$

$$\dot{\mathbf{S}} = \mathbf{N} \mathbf{v}$$

5.3 演習

次の経路の化学量論行列を求めなさい。各反応の化学量論係数はすべて1とする。



5.4 零空間 (Nullspace または Kernel)

行列 \mathbf{N} の零空間とは、

$$\mathbf{N}\mathbf{K} = \mathbf{0}$$

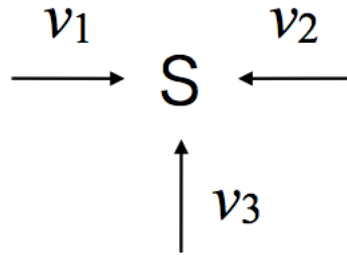
を満たす行列 \mathbf{K} のことを指す。

$$\mathbf{K} \text{ の列数} = \mathbf{N} \text{ の列数 (すなわち反応の総数)} - \text{rank}(\mathbf{N})$$

定常状態は $\mathbf{N}\mathbf{v} = \mathbf{0}$ であるから、 \mathbf{K} の列は定常状態になる反応速度に対応する。したがって、定常流束 \mathbf{J} は \mathbf{K} の列要素の線形結合である。

5.4.1 演習

図の経路の零空間を求めなさい。化学量論行列は $N = (1 \ 1 \ 1)$ である。



5.5 流束分布を求める

$$N\mathbf{v}_{ss} = 0 \quad (\text{または } S\mathbf{v}_{ss} = 0)$$

解は N の零空間 (\mathbf{K}) に存在する。ただし、解が一意に定まらないことが問題点である。そこで、解の選択基準として、菌体の成長を最大にする解を採用することにする。これには実験的根拠あり (Ibarra et al. 2002 Nature)。数学的に言うと、最適化問題である。

5.5.1 目的関数

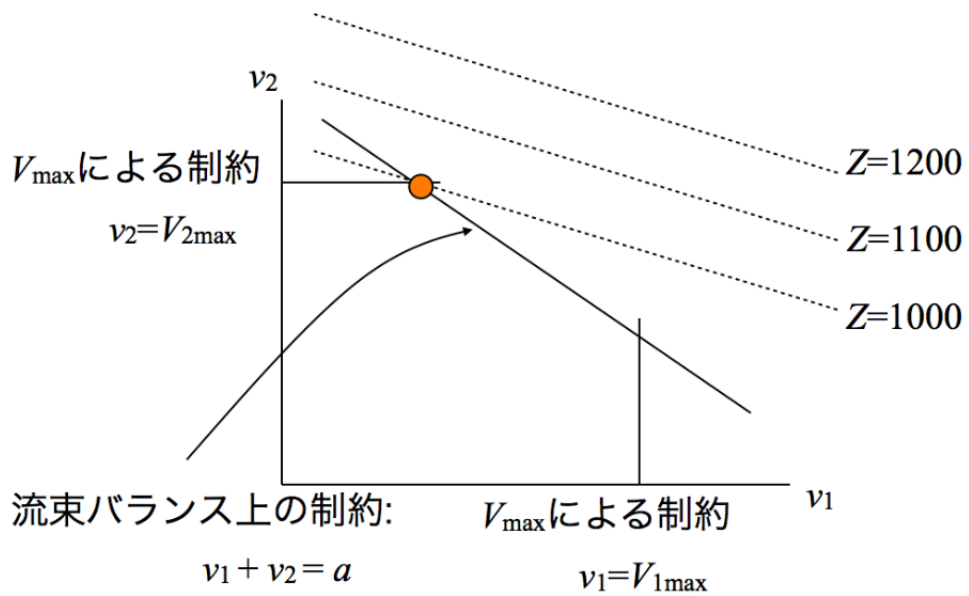
線形計画法で解 (流束分布) を探す。 *E. coli* の場合、1g の菌体を形成に必要な流束の比が以下のように定式化されている。これを最大化する。

$$Z_{\text{biomass}} = Z_{\text{precursors}} + Z_{\text{cofactors}}$$

ただし

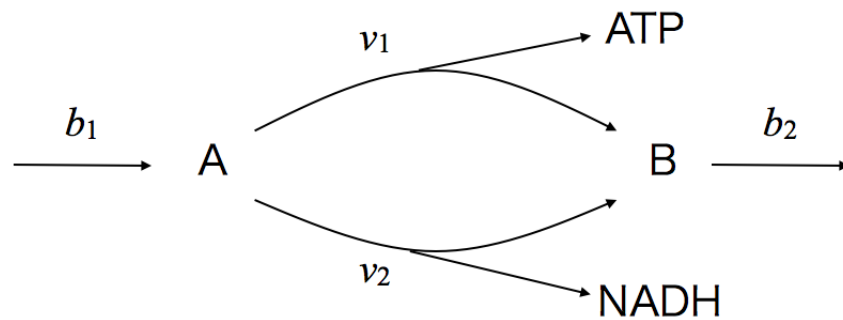
$$\begin{aligned} Z_{\text{precursors}} &= 0.205v_{G6P} + 0.071v_{F6P} + 0.898v_{R5P} \\ &+ 0.361v_{E4P} + 0.129v_{T3P} + 1.496v_{3PG} \\ &+ 0.519v_{PEP} + 2.833v_{PYR} + 3.748v_{AcCoA} \\ &+ 1.787v_{OAA} + 1.079v_{\alpha KG} \end{aligned}$$

$$Z_{\text{cofactors}} = 42.703v_{ATP} - 3.547v_{NADH} + 18.22v_{NADPH}$$



5.5.2 線形計画法の図的解法

5.5.3 演習



v_1 、 v_2 の最適解を求めなさい。ただし、 $b_1 = b_2 = 10 \text{ mmol / gDW / h}$ 、 v_1 、 v_2 の最大流束をそれぞれ 8 mmol / gDW / h 、 6 mmol / gDW / h 、目的関数は $Z = 40v_{\text{ATP}} + 3.5v_{\text{NADH}}$ とする。

5.5.4 シャドウプライス

5.6 タイムスケール

迅速平衡

5.7 Further Reading

清水先生の本「代謝工学」 Heinrich and Schuster, Palsson