

S-system を用いた代謝反応モデルの感度解析

松岡結^{†1} Nusrat Jahan^{†1} 倉田博之^{†1†2}

細胞は、様々な環境の変化に絶えず直面しており、そのような摂動に対するシステムの感度を理解することは重要である。本研究では、感度解析や安定性解析によって、代謝反応システムの特性をロバストネスの観点から明らかにしようとした。その結果、システム全体のロバストネスを評価するマルチパラメータ感度は、シングルパラメータ感度の最大値と相関した。一方、代謝反応のネットワークサイズはシステム全体のロバストネスと相関がないことが示唆された。

1. はじめに

細胞は、内的あるいは外的な環境の変化に絶えず直面している。しかしながら、その機能を維持することができる。細胞内ネットワークにおいて、そのような摂動に対するシステムの感度を理解することは重要である。

代謝反応における感度解析法として、生物化学システム理論 (Biochemical Systems Theory; BST) [1,2]と代謝制御解析法 (Metabolic Control Analysis; MCA) [3,4]という二つの確立された解析法が存在し、これらの解析法の有用性が示されてきた。BST は MCA に比べて、最も一般化された解析法であり、システムの規模が大きくなっても系統的に解析を行うことが可能である。

近年、SBML (Systems Biology Markup Language) 形式で記述されたキネティックモデルのデータベースが開発され、様々なモデルを入手することが容易になってきている。本研究では、データベースにより入手可能な代謝反応モデルにおいて、BST の一つである S-システムを用いた感度解析を行った。解析には、定常状態における感度 (定常状態感度) を用いた。複数モデルの定常状態感度を計算することにより、代謝反応に共通する定常状態感度とロバストネスの相関について検討する。

2. 方法

2.1 S-システム

S-システムは、代謝物濃度の時間変化を次のような2つのべき乗則型の項を持つ式で表すシステムである。

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i \prod_{j=1}^{n+m} X_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^{n+m} X_j^{h_{ij}} \quad (i = 1, \dots, n) \quad (1)$$

n は従属変数、 m は独立変数の数であり、右辺第1項は代謝物 X_i のプールへ流入する流束をまとめた項、第2項は代謝物 X_i のプールから流出する流束をまとめた項である。 α_i

と g_{ij} は X_i のプールに流入する流束の速度定数と反応次数、 β_i と h_{ij} は X_i のプールから流出する流束の速度定数と反応次数を表す。定常状態において、(1)式から代謝物濃度および対数ゲインや速度定数感度の式が導かれる。

2.2 マルチパラメータ感度 (Multi-parameter sensitivity)

感度解析では、単一のパラメータ変動に対する従属変数の応答を定量化する (シングルパラメータ感度)。一方、全パラメータ変動に対する従属変数の応答を定量化するマルチパラメータ感度 (MPS) がある[5]。MPS は次式で表され、ロバストネスの指標となる。

$$|MPS(q, \mathbf{p})|^2 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial q(\mathbf{p})}{\partial p_i} \cdot \frac{p_i}{q(\mathbf{p})} \right)^2 \quad (2)$$

2.3 代謝反応モデルのデータベース

JWS Online (<http://jjj.biochem.sun.ac.za/>) [6]や BioModels (<http://www.ebi.ac.uk/biomodels/>) [7]から SBML 形式のファイルをダウンロードした。モデルは、SBML Toolbox [8]を用いて MATLAB オブジェクトに変換し、代謝物、速度式、化学量論係数行列の情報を入手した。

3. 結果と考察

解析に用いた反応モデルを表1に示す。解糖系や TCA 回路のモデルが含まれている。

表1 解析に用いた代謝反応モデル

Model name	Category	Organism
Bakker	Glycolysis	<i>Trypanosoma brucei</i>
Bhartiya	Tryptophan	<i>Escherichia coli</i>
Chassagnole2	Threonine	<i>E. coli</i>
Hoefnagel1	Pyruvate branches	<i>Lactococcus lactis</i>
Hornberg	Signal transduction	<i>H. sapiens</i>
Hynne	Glycolysis	<i>S. cerevisiae</i>
Ortega	Signal transduction	Not specified
Rohwer1	Glycolysis	Not specified
Rohwer2	Phosphotransferase system	<i>E. coli</i>
Saavedra	Glycolysis	<i>E. histolytica</i>
Valero	Adenine nucleotides	Not specified
Albe	TCA cycle	<i>Dictyostelium discoideum</i>

^{†1} 九州工業大学
Department of Bioscience and Bioinformatics, Kyushu Institute of Technology

^{†2} 九州工業大学
Biomedical Informatics R & D Center, Kyushu Institute of Technology

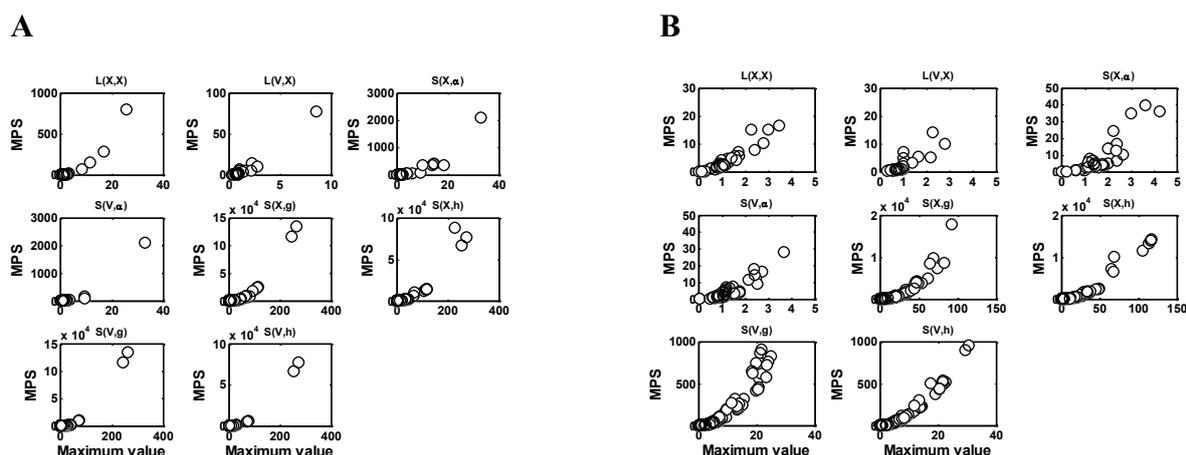


図1 MPS と定常状態感度の最大値との関係。(b) は(a)の拡大図である。

表1のモデルにおいて、対数ゲインおよび速度定数感度を計算した結果を図1に示す。図1より、MPS はすべてのS-システムのパラメータ感度において、その最大値と正の相関がある。つまり、MPS は感度の最大値の影響を受けやすい。MPS はシステム全体のロバストネスの指標であり、その値が小さいほど、ロバストであるといえる。図1より、ロバストネスに影響を与える因子は限定的であることが示唆された。

S-システムの各パラメータに関して、上位四分位範囲内のMPSのヒストグラムの結果から、他の感度と比べて対数ゲインの数値は小さかった (data not shown)。このことから、酵素濃度 (独立変数) の変化よりも、速度定数や反応次数の変化によって、代謝物濃度やフラックスなどの従属変数は影響を受けると考えられる。このため、代謝工学において、高い酵素活性にも関わらず、目的生成物の収量が低い場合がある[9]。対数ゲイン、速度定数感度、反応次数感度の順に、シングルパラメータ感度は高くなる傾向にあった。

さらに、MPS と代謝反応数に相関関係はなく (data not shown)、代謝システム全体のロバストネスは、代謝ネットワークの規模に依存しないことがわかった。

安定性解析の結果、表1のモデルにおいて、固有値の実部がすべて負であり、局所的に安定であった。つまり、定常状態において任意の代謝物濃度がわずかに変動しても、すべての代謝物濃度は、元の定常状態へ戻ることができる。この結果から、代謝反応モデルは局所的に安定の傾向にある。

結論

様々な代謝反応モデルのシステム解析を行うことにより、代謝反応システムに共通する特徴を明らかにしていくことが可能である。このような解析は、細胞を理解するために非常に有効である。

参考文献

- 1) Savageau, M.A. Biochemical systems analysis. I. Some mathematical properties of the rate law for the component enzymatic reactions. *J Theor Biol*, 1969. **25**: 365-369.
- 2) Savageau, M.A. Biochemical systems analysis. II. The steady-state solutions for an n-pool system using a power-law approximation. *J Theor Biol*, 1969. **25**: 370-379.
- 3) Kacser, H. and Burns, J.A. The control of flux. *Symp Soc Exp Biol*, 1973. **27**: 65-104.
- 4) Heinrich, R. and Rapoport, T.A. A linear steady-state treatment of enzymatic chains. General properties, control and effector strength. *Eur J Biochem*, 1974. **42**: 89-95.
- 5) Maeda, K. and Kurata, H. Quasi-multiparameter sensitivity measure for robustness analysis of complex biochemical networks. *J Theor Biol*, 2011. **272**: 174-186.
- 6) Olivier, B.G. and Snoep, J.L. Web-based kinetic modelling using JWS Online. 2004. *Bioinformatics* **20**: 2143-2144.
- 7) Li, C., Donizelli, M., Rodriguez, N., Dharuri, H., Endler, L., Chelliah, V., Li, L., He, E., Henry, A., Stefan, M. I., Snoep, J. L., Hucka, M., Le Novere, N., Laibe, C. BioModels Database: An enhanced, curated and annotated resource for published quantitative kinetic models. *BMC Systems Biology* 2010. **4**: 92.
- 8) Keating, S. M., Bornstein, B. J., Finney, A. and Hucka, M. SBMLToolbox: an SBML toolbox for MATLAB users. *Bioinformatics* 2006. **22**: 1275-1277.
- 9) Zhu, J. and Shimizu, K. Effect of a single-gene knockout on the metabolic regulation in *Escherichia coli* for D-lactate production under microaerobic condition. *Metabolic engineering* 2005. **7**: 104-115.