

Elementary flux mode 型経路の 化学量論的な代謝ネットワーク構造 variant の対称性の数

太田潤^{†1,a)}

概要 : 代謝ネットワークにおける“経路”として、化学量論的に釣り合った個々の反応の集合としての“経路”である elementary flux mode 型経路 (EFM 型経路) を考えることができる。EFM 型経路に対して可能な化学量論的に釣り合った代謝産物レベルネットワーク構造 (化学量論的な代謝ネットワーク構造) のそれぞれを EFM 型経路の variant と呼ぶ。EFM 型経路の unique な variant は、存在可能な 1 つの variant に対する置換として算出される構造の異同判定により得られる。ペントースリン酸経路の非還元的な反応による $2n$ 分子の fructose 6-phosphate と n 分子の glyceraldehyde 3-phosphate からの $3n$ 分子の ribose 5-phosphate 生成は 5 反応 (延べ $7n$ 反応) からなる EFM 型経路である。この EFM 型経路の unique な variant それぞれについて対応する置換の数と対称性の数を、4 以下の自然数 n に対して調べた。それぞれの n の EFM 型経路に unique な variant が 2 つ以上存在した。variant の対称性の数の最小値が何れの n についても 1 である一方、最大値は n が大きいほど大きな値を示した。それぞれの unique な variant の置換の数と対称性の数の積は n の値 (EFM 型経路) ごとに一定であった。

キーワード : 代謝ネットワーク, elementary flux mode

Number of symmetries of stoichiometric metabolic network structure variant of elementary flux mode type pathway

JUN OHTA^{†1,a)}

1. はじめに

代謝経路に関する知識・情報は、医学・生物学的に重要である。代謝経路には、化学量論的に釣り合った個々の反応の集合としての経路 [1,2] がある。反応の集合としての経路の代表例は elementary flux mode [1] と extreme pathway [2] であり、本稿では反応の集合としての経路を elementary flux mode 型経路 (EFM 型経路) と呼ぶ。EFM 型経路は、経路を定義する反応の集合に含まれる反応の情報から得られる経路の収支式左辺に現れる原料分子群から経路の収支式右辺の目的分子群が生成する経路と理解できる。

EFM 型経路を定義する反応の集合自体は、原料分子群から目的分子群に至る具体的な道筋を示さないが、EFM 型経路に原子レベルの情報を与えたとき、代謝産物ノードそれぞれが 2 つの反応ノード (代謝産物ノードに対応する代謝産物分子を直接生成する反応と直接利用する反応に対応する) のみとつながりを持つ、代謝産物レベルの代謝ネットワーク構造が副産物として得られることを経験した [3,4,5]。ここで、“代謝産物ノード”は、代謝産物分子に対応するノード、“反応ノード”は、反応に対応するノードのことである。EFM 型経路に原子レベルの情報を与えたときの副産物として得られた代謝ネットワーク構造は、経路の化学量論を正確に表現するもので、原料分子群から目的分子群に至る具体的な道筋を示していた。本稿における“化

学量論的な代謝ネットワーク構造”とは、EFM 型経路に原子レベルの情報を与えたときの副産物として得られたような“代謝産物ノードそれぞれが 2 つの反応ノード (代謝産物ノードに対応する代謝産物分子を直接生成する反応と直接利用する反応に対応する) のみとつながりを持つ代謝ネットワーク構造”のことである。これまでの代謝産物レベルの生合成代謝経路に関する情報学的研究である、目的代謝産物の生成に必要な原料代謝産物の集合を求める手法の研究 [6]、与えられた代謝ネットワークに存在する生合成経路の列挙を試みる研究 [7] における提案手法は、化学量論を考慮した生合成経路を算出するものではなかった。

EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造が、EFM 型経路に原子レベルの情報を与えたときの副産物として得られることを経験したが、原理的に、代謝産物レベルのネットワーク構造は原子レベル情報に依存しないので、EFM 型経路を定義する反応の集合に含まれる反応に関する代謝産物レベルの情報のみから EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造を求めることができる [8,9]。1 つの EFM 型経路に対して得られる化学量論的な代謝ネットワーク構造は 2 種類以上の場合もある [3,4] ので、EFM 型経路に対して可能な化学量論的な代謝ネットワーク構造のそれぞれを EFM 型経路の variant と呼ぶ。これまでの、EFM 型経路を定義する反応の集合に含まれる反応に関する代謝産物レベルの情報のみから EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造を求めるアルゴリズム [8,9] は何れも、2.1 で導入する用語法によれば、EFM 型経路のある 1 つの variant に対する置換として生成する化学量論的な

^{†1} 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 (医) 生化学分野
a) jo25@md.okayama-u.ac.jp

代謝ネットワーク構造から、異同判定により EFM 型経路の unique な variant をすべて求めるものである。

異なる複数の置換から（複数の置換に対応して）同じ化学量論的な代謝ネットワーク構造が生成する場合がある [10]. EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造を、EFM 型経路における代謝産物分子の生成・利用状態のスナップショット（ある瞬間に存在する EFM 型経路上の各代謝産物分子を直接生成した反応と次の瞬間に直接利用する反応を示す）とみなすとき、それぞれの unique な variant を生成する置換の数は、各 variant に対応する型の、代謝産物分子の生成・利用状態の起こりやすさを示すものと理解できる [10]. 本稿では、variant の置換の数（variant を生成する置換の数）と variant の対称性の数（variant が持つ対称性の数）の関係をペントースリン酸経路の非還元的な反応により fructose 6-phosphate と glyceraldehyde 3-phosphate から ribose 5-phosphate が生成する EFM 型経路において調べた結果を述べる。

2. 方法

EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造算出の理論的な枠組み、EFM 型経路の unique な variant 算出と unique な variant に対応する置換の数の計算、EFM 型経路の unique な variant の対称性の数の計算について述べる。

2.1 EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造算出の理論的な枠組み [8,9]

反応の集合として与えられる EFM 型経路全体の収支から、経路の化学量論的な原料代謝産物（原料分子群）と目的代謝産物（目的分子群）を求め、原料代謝産物を何もないところから生成する仮想原料反応と目的代謝産物を除去するが何も生成しない仮想目的反応を定義する。以下では、この 2 つの仮想反応を、与えられた EFM 型経路を定義する反応の集合に追加して生成する、単一の仮想原料反応から単一の仮想目的反応への EFM 型経路を考える。

EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造において、反応ノードは、EFM 型経路に現れる反応と 1 対 1 に対応し、各代謝産物ノードは、反応ノードからその代謝産物ノードに入るエッジの数、その代謝産物ノードから反応ノードに向けて出るエッジの数ともに 1 である。したがって、EFM 型経路の化学量論的なネットワーク構造においてエッジを介して反応ノードから出る代謝産物ノードの集合を P 、エッジを介して反応ノードに入る代謝産物ノードの集合を S とすると、集合 P と集合 S は代謝産物ノードの集合としては同一の集合である。すなわち、集合 P の要素（どの反応ノードから出るかにより区別される代謝産物ノード）は集合 S の要素（どの反応ノードに入るかにより区別される代謝産物ノード）と同一ノードとして 1 対 1 に対応付けられる。 P の特定の要素と S の特定の要素は、両方が同じ種類の代謝産物のノードである場合に限り同一ノード

として対応付けできる（“対応付け条件”）。化学量論的な代謝ネットワーク構造はこの“対応付け条件”を満たす P の要素と S の要素の対応付けにより生成する。すなわち、“対応付け条件”を満たす P の要素と S の要素の対応付けには、それに対応する化学量論的な代謝ネットワーク構造が存在する。以下、“ P の要素と S の要素の対応付け”の意味で“ P - S 間対応付け”を用いる。

P と S を、要素（代謝産物ノード）の代謝産物種（代謝産物の種類）ごとに部分集合に分割し、 P と S の同じ代謝産物種の部分集合間で要素を対応付ける（同一とみなす）ことを考える。このような対応付けは“対応付け条件”を明らかに満たす。“対応付け条件”を満たす任意の 1 つの P - S 間対応付けを x とすると、“対応付け条件”を満たすすべての P - S 間対応付けは x により対応付けられた S の要素の、代謝産物種ごとの置換と 1 対 1 に対応する。

本稿では“ x により対応付けられた S の要素の置換により得られる P - S 間対応付け”を x の置換と呼ぶ。原理的には“対応付け条件”を満たす任意の 1 つの P - S 間対応付け x を求め、“対応付け条件”を満たす x の置換をすべて生成すると、可能な化学量論的な代謝ネットワーク構造がすべて x の置換に対応して求まる。

本稿では、“対応付け条件”を満たす P - S 間対応付け x に化学量論的な代謝ネットワーク構造 n が対応するとき、“対応付け条件”を満たす x の置換に対応する化学量論的な代謝ネットワーク構造について“化学量論的な代謝ネットワーク構造 n に対する置換”または“ n に対する置換”と呼ぶ。EFM 型経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造算出は、EFM 型経路の可能な化学量論的な代謝ネットワーク構造の 1 つである n の算出に引き続く、 n に対する置換としての化学量論的な代謝ネットワーク構造すべての算出である。

2.2 EFM 型経路の unique な variant 算出と unique な variant に対応する置換の数の計算

原理的には、“対応付け条件”を満たす P - S 間対応付け x の置換をすべて生成し、それらに対応して得られる化学量論的な代謝ネットワーク構造の異同判定を異同判定アルゴリズムにより行くと、unique な化学量論的な代謝ネットワーク構造（EFM 型経路の unique な variant）が求まり、異同判定の結果の記録から、EFM 型経路の unique な variant に対応する置換の数が直接得られるが、 x の置換の数が多いと計算時間が膨大となり実際的ではない。そこで、置換を互換の繰り返しとして行い、互換で化学量論的な代謝ネットワーク構造が生成するごとに異同判定を行うことにより、すべての置換に対応する化学量論的な代謝ネットワーク構造を算出することなく EFM 型経路の unique な variant を算出した [9]. EFM 型経路の unique な variant に対応する置換の数は、計算により間接的に求めた [10].

2.3 EFM 型経路の unique な variant の対称性の数の計算

EFM 型経路の unique な variant である variant α のグラフを G とし, $G_a=G$, $G_b=G$ とするとき G_a と G_b の同型条件 [11] を満たす全単射の数を variant α の対称性の数とした. 同型条件 [11] を満たす全単射は, グラフ同型判定アルゴリズム $+ECpGCORE$ [11] により求めた.

3. 結果と考察

糖質代謝モデルネットワーク [12,13] のペントースリン酸経路に含まれる 2 種類の transketolase 反応・transaldolase 反応・ribulose-5-phosphate 3-epimerase 反応の計 4 反応 (文献 [12,13] のプロセス番号 26, 28, 29, 30) の逆反応と ribose-5-phosphate ketoisomerase 反応 (文献 [12,13] のプロセス番号 27) の組み合わせ (計 5 反応, 延べ 7 反応) により化学量論的に 2 分子の fructose 6-phosphate と 1 分子の glyceraldehyde 3-phosphate から 3 分子の ribose 5-phosphate を生成する EFM 型経路を EFM1 と呼び, EFM1 に含まれる反応を, それぞれの数を n 倍にして組み合わせた, 化学量論的に $2n$ 分子の fructose 6-phosphate と n 分子の glyceraldehyde 3-phosphate から $3n$ 分子の ribose 5-phosphate を生成する EFM 型経路を EFM n と呼ぶ.

表 1 EFM 型経路の unique な variant の置換と対称性.
 “該当する unique な variant 数”の列の値は, 同じ行の置換の数と対称性の数を持つ unique な variant の数を示す.
 “置換の数 a ”と “ $a \times b$ ”の列の値は, 上 3 桁のみを記した.

経路	置換の数 a	対称性の数 b	$a \times b$	該当する unique な variant 数	
EFM1	48	1	48	2	
EFM2	$(\times 10^7)$		$(\times 10^7)$		
	7.96 15.9	2 1	15.9 15.9	4 4	
EFM3	$(\times 10^{16})$		$(\times 10^{16})$		
	2.92 8.77 17.5 5.85	6 2 1 3	17.5 17.5 17.5 17.5	2 6 16 2	
	EFM4	$(\times 10^{26})$		$(\times 10^{26})$	
		4.34 17.3 52.0 26.0 104 34.7 13.0	24 6 2 4 1 3 8	104 104 104 104 104 104 104	2 2 20 8 56 4 2

表 2 に, EFM 型経路 EFM1, EFM2, EFM3, EFM4 の unique な variant にみられる置換の数 a と対称性の数 b の組み合わせを $a \times b$ の値とその a と b の値を持つ unique な variant の数とともに列挙した. EFM 型経路 EFM1, EFM2, EFM3, EFM4 それぞれに unique な variant が 2 つ以上存在した. variant の対称性の数の最小値が EFM 型経路 EFM1, EFM2, EFM3, EFM4 何れについても 1 である一方, 最大値は EFM n の n が大きいほど大きな値を示した. それぞれの unique な variant の置換の数と対称性の数の積は EFM n の n の値 (EFM 型経路) ごとに一定であった. 他の EFM 型経路でも unique な variant の置換の数と対称性の数の積が EFM 型経路ごとに一定になっているかどうかについての研究を進めている.

参考文献

- [1] Schuster, S.; Hilgetag, C. On elementary flux modes in biochemical reaction systems at steady state. *J. Biol. Syst.* **1994**, *2*, 165-182.
- [2] Schilling, C. H.; Palsson, B.O. The underlying pathway structure of biochemical reaction networks. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 4193-4198.
- [3] 太田 潤 代謝ネットワークにおける elementary flux mode 型経路の完全原子レベルマッピング. 情報処理学会研究報告, **2019**, Vol. 2019-BIO-59, No. 2, 1-6.
- [4] 太田 潤 Elementary flux mode 型代謝経路の完全原子レベルマッピングの高速化. 情報処理学会研究報告, **2019**, Vol.2019-BIO-60, No. 6, 1-7.
- [5] 太田 潤 対称性のある代謝産物を通る elementary flux mode 型代謝経路の完全原子レベルマッピング. 情報処理学会研究報告, **2020**, Vol.2020-BIO-61, No. 9, 1-8.
- [6] Acuña, V.; Milreu, P.V.; Cottret, L.; Marchetti-Spaccamela, A.; Stougie, L.; Sagot, M.F. Algorithms and complexity of enumerating minimal precursor sets in genome-wide metabolic networks. *Bioinformatics* **2012**, *28*, 2474-83.
- [7] Ravikrishnan, A.; Nasre, M.; Raman, K. Enumerating all possible biosynthetic pathways in metabolic networks. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 9932. DOI: 10.1038/s41598-018-28007-7
- [8] 太田 潤 Elementary flux mode 型代謝経路の化学量論的に釣り合った代謝産物レベルネットワーク構造の算出. 情報処理学会研究報告, **2020**, Vol.2020-BIO-62, No. 3, 1-6.
- [9] 太田 潤 Elementary flux mode 型代謝経路の化学量論的に釣り合った代謝産物レベルネットワーク構造算出の高速化. 情報処理学会研究報告, **2020**, Vol.2020-BIO-63, No. 1, 1-7.
- [10] 太田 潤 Elementary flux mode 型経路における代謝産物分子の生成・利用状態のスナップショットとしての化学量論的な代謝ネットワーク構造. 情報処理学会研究報告, **2021**, Vol.2021-BIO-66 No.22, 1-7.
- [11] 太田 潤 Elementary flux mode 型代謝経路の化学量論的な代謝ネットワーク構造の算出: 算出されたネットワーク構造間の異同判定のためのアルゴリズムの最適化. 情報処理学会研究報告, **2021**, Vol.2021-BIO-65, No. 4, 1-8.
- [12] Ohta, J. Connectivity matrix method for analyses of biological networks and its application to atom-level analysis of a model network of carbohydrate metabolism. *IEE Proc. Syst. Biol.* **2006**, *153*, 372-374. DOI: 10.1049/ip-syb:20060018
- [13] Ohta, J. Single-atom tracing in a model network of carbohydrate metabolism and pathway selection. *IPSJ Transactions on Bioinformatics* **2018**, *11*, 1-13.