

## E317

Genetic Modification of Flux:エレメンタリーモードを用いた  
組換え細胞の代謝流束予測

(九工大情工)(正) 倉田 博之 (九工大情工) Quanyu Zhao  
九州工業大学大学院情報工学研究院生命情報工学分野

## 緒言

分子から個体までのマルチスケールシステムの定量的モデリングは、ゲノム科学、システム生物学、生物化学工学の究極の課題である。しかし、生化学ネットワークの複雑性や定量的データの決定的不足のために、細胞の定量的モデリングを実現するための方法は暗中模索である。実現を促進する因子として、細胞内の代謝パスウェイ (KEGG)、信号伝達経路、遺伝子発現調節ネットワーク (TRANAPATH, TRANFFAC) が解明され、オミックス (トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム) を含む生物情報が蓄積されていることがあげられる。一方、課題は、細胞内反応の速度論に関わる定量的データはほとんどないことである。そのような状況下で、代謝ネットワークとオミックス情報を定量的に統合する技術開発が強く望まれる。遺伝子変化や環境変化に対して、細胞の代謝流束の変化を予測するアルゴリズムを開発する。代謝パスウェイの最小の構成要素であるエレメンタリーモード (Elementary Mode = EM) に基づいて、生体内の反応速度パラメータを全く用いることなく、代謝流束の変化を定量的に予測する技術 GMF を開発した。

## 方法

## Genetic Modification of Flux (GMF)

GMF は、代謝ネットワークの EM、野生株の代謝流束分布を用いて、遺伝子変異株の代謝流束分布の変化を予測する [1]。GMF は、遺伝子ノックアウト株の遺伝子発現分布の変化を予測する modified Control-Effective Flux (mCEF) と遺伝子発現分布の変化から、代謝流束分布の変化を予測する Enzyme Control Flux (ECF) [2] から構成されるハイブリッドアルゴリズムである。

## ECF

EM は、定常状態における代謝流束を構成する不可逆過程の酵素群からなる最小単位の経路である。代謝流束分布  $v$  は EM (反応経路に相当) の線形結合  $v = P \cdot \lambda$  で与えられる。P は、化学量論係数行列から決定できる EM 行列で、行は反応、列は反応経路を示す。λ は EM 係数 (EMC) となる。もっとも確率的にありうる EMC 分布を与えるために、情報エントロピー最大化アルゴリズム (MEPLM) を用いる [3]。さて、既往の研究からタンパク質発現分布変化と代謝流束変化の相関は高いので、各 EMC に酵素発現分布の変化をべき乗則にしたがって導入して、EMC の変化 ( $\lambda^{target}$ ) を推定する。代謝流束分布の変化

は  $v^{target} = P \cdot \lambda^{target}$  で計算する。

## mCEF

CEF は、元基、質の変化に対して遺伝子発現分布の変化を予測する EM に基づくアルゴリズムである。CEF を基にして、遺伝子ノックアウト株に対して、遺伝子発現分布の変化を予測する新規な mCEF アルゴリズムを開発した。

## 比較アルゴリズム

GMF の予測精度を評価するために、コントロールアルゴリズムとして、Minimization Of Metabolic Adjustment (MOMA) と regulatory Flux Balance Analysis (rFBA) を用いた。

## 培養実験

大腸菌と酵母の遺伝子ノックアウト株における中央代謝ネットワークの代謝流束分布の変化を予測した。遺伝子変異株の代謝流束分布の実験データは、清水和幸らのものを用いた。

## 結果と考察

*zwf*, *gnd*, *pgi*, *ppc*, *pyk* 遺伝子ノックアウト株における、代謝流束分布の変化を予測した。予測誤差は、予測値と実験値の平均二乗和を用いた。表 1 に示されるように、GMF は rFBA や MOMA より高い予測精度を示した。rFBA や MOMA は、遺伝子発現分布をブーリアンロジック、すなわち、1 あるいは 0 で表現するが、GMF では、遺伝子発現分布を mCEF を用いて連続値で表現する。実際、シングル遺伝子ノックアウトに対して、遺伝子発現分布全体が変化することが知られているので、その変化を考慮することは、予測精度向上につながることを示された。

表 1 GMF による大腸菌の遺伝子ノックアウト株の流束予測

Method	<i>zwf</i>	<i>gnd</i>	<i>pgi</i>	<i>ppc</i>	<i>pyk</i>
rFBA	18.38	14.76	23.68	29.92	21.10
MOMA	18.06	14.27	29.38	19.79	25.83
GMF	6.43	9.21	18.47	18.95	20.46

## 参考文献

- [1] Q. Zhao, H. Kurata., *Bioinformatics*, 25:1702-1708, 2009.
- [2] H. Kurata, et al., *BMC Syst. Biol.*, 1:31, 2007.
- [3] Q. Zhao, H. Kurata., *J.Biosci. Bioeng.*, 107:84-89, 2009.

kurata@bio.kyutech.ac.jp