

# 大腸菌ゲノム情報の動的解析を支援するための計算機シミュレーションに関する研究

●大竹久夫 ◆岩田 穆 ◆滝口 昇

広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻

## 〈研究の目的と進め方〉

大腸菌ゲノム情報の動的解析を支援することを目的として、計算機シミュレーションに関する基礎研究を行う。とくに大腸菌のリン酸代謝経路とリン酸レギュロンによる調節機構に焦点を当て、そのアルゴリズムを流れ図として書表わす。このアルゴリズムをシナリオとする動画による定性的シミュレーションを実行する。できれば、大腸菌の窒素代謝とその分子調節機構についても同様の作業を行う。これらの検討から、動画による定性的シミュレーションが、大腸菌のゲノム情報を動的に理解する上で、誰にでもわかりやすく使いやすいく技法であることを示す。

## 2002 年度の研究の当初計画

- 1) 大腸菌のリン酸代謝経路とリン酸レギュロンによる調節機構に焦点を当て、そのアルゴリズムを流れ図に書表わす。
- 2) このアルゴリズムをシナリオとする動画による定性的シミュレーションを実行する。
- 3) 大腸菌の窒素代謝とその分子調節機構について同様の作業を行い、定性的シミュレーションを行う。

## 2002 年度の成果

- 1) 大腸菌にも、そのハードウェアを用いて、生存し続けるための方法と手順がある。この方法と手順をアルゴリズムと呼ぶことにし、アルゴリズムの総体をシナリオと呼ぶことにした。
- 2) 大腸菌のリンの同化と代謝を例に、そのアルゴリズムを流れ図で表現するソフトを開発した。
- 3) 大腸菌のリン酸代謝に関する最新の情報も含めて、大腸菌のリン代謝に関する反応経路を一望できるように大腸菌のリン酸マップを図にまとめた。
- 4) このリン酸マップをもとに、当研究室で開発しているVESTを用いて、定性的シミュレーションを行った。VESTは、大腸菌K-12 MG1655株を対象に、沢山の構成要素が複雑に絡み合う生命現象を、統合して管理するツールである。
- 5) コントロールパネル上の仮想環境のリン酸濃度を4  $\mu$  M以下の低濃度に設定すると、ルールセクターがリン酸飢餓に関する機能ルールを選択するようになった。選択された機能ルールは実行に必要な遺伝子呼び出し、機能ルールが実行される様子は、実行表示パネル上にTaskTracerと呼ばれるプログラムによって表示することができた。またAlgorithmViewerと呼ばれるプログラムにより、機能ルールのどの部分が実行中であることを表示できた。
- 6) 定性的シミュレーションにより、反応の因果関係を大腸菌と周囲の環境との関わりの中で理解することができるソフトができた。
- 7) 定量的なシミュレーションを、アナログデジタル混載回路の設計手法を用いて行った。

- 8) 各機能をモジュール単位で記述し、そのモジュールを接続することでシステムを設計した。また個々のモジュールも、より小さなモジュールの組み合わせにより記述が可能であるため、階層的にシミュレーションモデルを構築できた。
- 9) アナログデジタル混載回路の設計手法を用いるために、まずリン酸マップを電気回路図に書き改めた。
- 10) 階層性を持たせるために、回路図中のいくつかの反応を一つの反応系として考えていき、最終的にリン酸取り込み系としてPitとPstを有し、細胞内に取り込まれたリン酸は代謝で消費され、残ったリン酸が菌体内リン酸として蓄積されるというモデルを構築した。
- 11) このように簡略化したモデルに対応したシミュレーションモデルを、SpectreHDLを用いて作製した。
- 12) 次にこのモデルを連続培養系で検証するため、連続培養系にも適用できる形に拡張した。拡張したモデルには、ファーメンター外部からのリン酸の供給と、ファーメンター外部へのリン酸と菌体の流出を加えた。大腸菌がリン酸を取り込むトランスポーターの部分に比リン酸取り込み速度 $rp$ 、取り込んだリン酸の代謝における消費に比リン酸消費速度に関する係数 $\alpha$ というパラメータを用いることとした。
- 13) このパラメータを決定するために、リン酸制限下のケモスタット連続培養実験を行った。測定データからパラメータ $rp$ 、 $\alpha$ を決定し、シミュレーションを行った。
- 14) 全体として実験結果とシミュレーションの結果は良く合っており、このレベルでのモデルが正当であることが示された。

## 国内外の成果の位置づけ

大腸菌のリン代謝マップは、はじめて作成されたものである。また、大腸菌のリン酸代謝制御の定性および定量的シミュレーションも、はじめての試みである。

## 達成できなかったこと、予想外の困難、その理由

大腸菌の窒素代謝とその分子調節機構について同様の作業を行い定性的シミュレーションを行う予定であったが、リン酸代謝のモデル化に予想した以上の時間が掛かり、着手することができなかった。

## 今後の課題

定量的なシミュレーションは、パラメータの値が決定しきれないと意味のないものになってしまう危険性がある。しかし、今回のように既知情報の範囲内でモデルを構築しシミュレーションを行えば、生命現象の各物質の変化を時間的、定量的に表現するのに効果的であると考えられる。今後は定性的、定量的シミュレーションそれぞれの利用欠点をよく把握した上でシミュレーションを行う必要がある。

## 成果公表リスト

平成14年度に登録した論文はありません。