

2025 年度
『数値シミュレーション実験』
第 2 回 微分方程式と数値解法

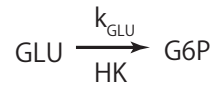
立命館大学 生命情報学科

1 微分方程式で表現される複雑な物質濃度変化

1[L] の液体が入ったビーカーがあるとする．この中に，解糖系酵素の一つであるヘキソキナーゼが入れてあり，GLU から 1 分間に x [mmol] の グルコース 6 リン酸 (G6P) が生成される場合，G6P の濃度変化は，第 1 回資料 4 節のグラフと同じグラフになるが，実際には，G6P の産生速度は GLU の濃度に依存するはずであり，グラフの形は異なるものとなる．

1.1 ヘキソキナーゼの性質を表すグラフ

まず，ヘキソキナーゼの G6P 産生速度 x [mmol/L/min] が，GLU 濃度に比例するとした場合，この性質を表現するグラフは，縦軸は G6P の産生速度 x とし，横軸は，GLU 濃度とする図 1 のようなグラフが良い．



G6P 産生速度は，GLU 濃度に比例し，その比例係数を k_{GLU} とすると， x と GLU 濃度 C_{GLU} の関係は下式のようなになる．

$$x = k_{\text{GLU}} \times C_{\text{GLU}} \quad (1)$$

この式やグラフは，GLU 濃度や G6P 濃度の時間変化を表しているわけではなく，酵素の性質として，基質濃度が上昇すると反応速度が増加するという性質があることを表現しており，時間変化のグラフとは区別して考える必要がある．

1.2 ヘキソキナーゼによる G6P 濃度変化のグラフ

次に，ヘキソキナーゼによる G6P 産生速度が式 (1) に従うとした場合，GLU 濃度と G6P 濃度がどのように変化するかを考えてみる．

最初に，時刻 0 で，GLU の濃度は，1 [mmol/L] であったとする． $k_{\text{GLU}} = 1.0$ [/min] とすると，G6P の産生速度は $C_{\text{GLU}} \times k_{\text{GLU}} = 1.0 \times 1.0 = 1.0$ [mmol/L/min] となる．しかしながら，反応が進むと，GLU 濃度は低下するので，例えば，GLU 濃度が 1/2 の 0.5 [mmol/L] となったときには，G6P の産生速度は 0.5 [mmol/L/min] となる．

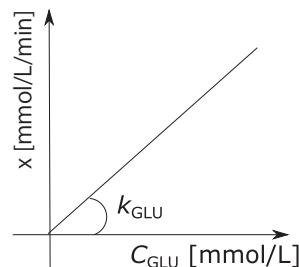


図 1: GLU 濃度に対するヘキソキナーゼの G6P 産生速度

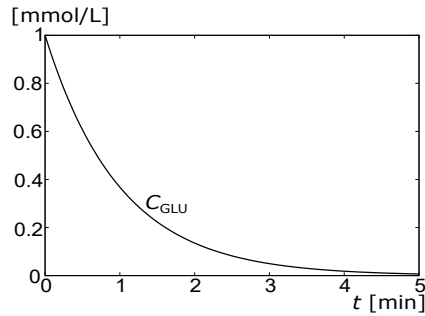


図 2: 式 (1) で計算される GLU の濃度変化

したがって、GLU の濃度は、反応開始直後は大きく減少するが、次第に減少速度は低下し、逆に G6P 濃度は、反応開始直後は大きく増加するが、次第に増加速度が減少することになる。結果的に、図 2 のような濃度変化になる。

GLU 濃度と G6P 濃度の時間変化を表す微分方程式は、下記のようなになる。

$$\frac{dC_{GLU}}{dt} = -k_{GLU} \times C_{GLU} \quad (2)$$

$$\frac{dC_{G6P}}{dt} = +k_{GLU} \times C_{GLU} \quad (3)$$

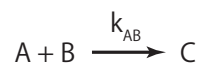
課題 1

時刻 0[min] から 5[min](=300[sec]) までを 3000 ステップに分割して、式 (2) で決まる GLU 濃度の時間微分を使い、オイラー法で GLU 濃度および G6P 濃度の時間変化を計算するプログラムを作り、結果を横軸が [min] のグラフで表示せよ。ただし、GLU 濃度の初期値は 1.0[mmol/L]、G6P 濃度の初期値は 0 とし、 $k_{GLU} = 1.0$ [/min] とせよ。

1.3 二つの物質が関与する酵素反応

1.3.1 不可逆反応の場合

前節のヘキソキナーゼの反応では、基質が基質濃度に比例して反応生成物になるという想定で、濃度変化を計算した。実際のヘキソキナーゼは、ATP を使って GLU を代謝するので、もう少し複雑な反応になる。ここでは、二つの基質から一つの反応生成物が生成されるという、以下の反応式であらわされる反応を考える。



酵素濃度を考慮しない場合、反応生成物 C が生成される速度は、物質 A の濃度が大きくなれば速くなり、物質 B の濃度が大きくなっても速くなると考えられる。したがって、C の増加速度は、物質 A の濃度 [A] と、物質 B の濃度 [B] の積に速度定数 k_{AB} を乗じた値になると考えられる。

課題 2

上記の物質 A と B から物質 C が生成される反応に対して、3 つの物質の増減をあらわす微分方程式を示せ。

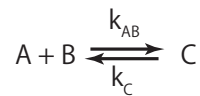


課題 3

時刻 0[min] から 5[min](=300[sec]) までを 3000 ステップに分割して、オイラー法で物質 A, B および C の濃度の時間変化を計算するプログラムを作り、結果を横軸が [min] のグラフで表示せよ。ただし、物質 A, B の濃度の初期値は 1.0[mmol/L], 物質 C の濃度の初期値は 0 とし、 $k_{AB} = 1.0$ [L/mmol/min] とせよ。

1.3.2 可逆反応の場合

前節の反応では、二つの基質 A と B から一つの反応生成物 C が生成される反応で、反応生成物 C が A と B に分解される逆反応は存在しないという場合を考えた。ここでは、反応生成物 C から基質 A と B が生成される逆反応も存在するという、以下の反応式であらわされる反応を考える。



酵素濃度を考慮しない場合、反応生成物 C が生成される速度は、順方向の反応については、前節の説明のように、物質 A の濃度 $[A]$ と、物質 B の濃度 $[B]$ の積に速度定数 k_{AB} を乗じた値になると考えられるが、同時に、逆反応によって濃度は減少すると考えられる。逆反応の速度は、物質 C の濃度 $[C]$ に速度定数 k_C を乗じた値になる。

課題 4

上記の物質 A と B から物質 C が生成される可逆反応に対して、3 つの物質の増減をあらわす微分方程式を示せ。



課題 5

時刻 0[min] から 5[min](=300[sec]) までを 3000 ステップに分割して、オイラー法で物質 A, B および C の濃度の時間変化を計算するプログラムを作り、結果を横軸が [min] のグラフで表示せよ。ただし、物質 A, B の濃度の初期値は 1.0[mmol/L], 物質 C の濃度の初期値は 0 とし、 $k_{AB} = 1.0$ [L/mmol/min], $k_C = 0.1$ [/min] とせよ。

2 ミカエリスメンテン式に従う酵素反応

2.1 ミカエリス・メンテン式

酵素反応は、詳細な反応過程を複数の反応として表現した場合には、それぞれの反応過程は、比較的簡単な前節のような反応の組み合わせになる場合が多いが、複数の反応過程をまとめて一つの近似式として計算を行う場合も多く、下記のように基質と生成物だけを考慮した反応式として表現される。このような近似式の一つがミカエリス・メンテン式であり、基質の濃度を $[S]$, 反応生成物の濃度を $[P]$, ミカエリス・メンテン定数を K_m , 最大反応速度を V_{max} とすると、反応生成物の生成速度は以下の式であらわされる。

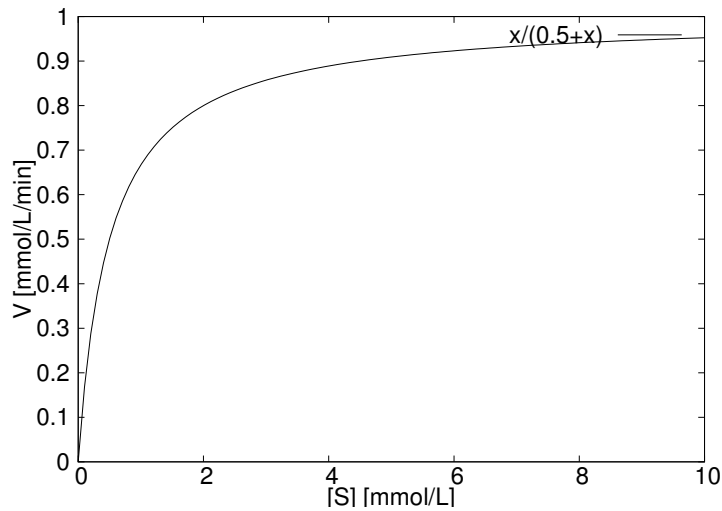
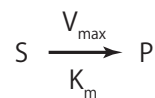


図 3: $K_m = 0.5$ のときのミカエリス・メンテン式に従う反応の反応速度の基質濃度依存性



$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (4)$$

2.2 基質濃度による反応速度の変化

前節では、反応速度が物質濃度に比例する反応を扱ったが、ミカエリス・メンテン式に従う反応では、反応速度は、基質に対して非線形に変化する。横軸を基質濃度、縦軸に反応速度をとると、反応速度は、図 3 のようになる。横軸を対数軸にすると、図 4 のようにシグモイド関数と呼ばれる形状のグラフになる。このグラフの形は、酵素学などの文献でよくみられる。

課題 6

時刻 0[min] から 5[min](=300[sec]) までを 3000 ステップに分割して、式 (4) で決まる反応速度を使い、オイラー法で基質濃度 $[S]$ および反応生成物の濃度 $[P]$ の時間変化を計算するプログラムを作り、結果を横軸が [min] のグラフで表示せよ。ただし、基質 S の初期濃度は 1.0[mmol/L]、反応生成物 S の初期濃度は 0 とし、 $K_m = 0.75$ [mmol/L]、 $V_{\max} = 0.02$ [mmol/L/min] とせよ。

課題 7

課題 6 の結果のグラフは、なぜそのような形になるのか、式 (4) を使って説明せよ。

2.3 ミカエリス・メンテン式におけるヒル係数

1.3.1 節で説明した二つの基質が出てくる反応では、反応速度は、基質 A と基質 B の積に比例した。ミカエリス・メンテン式を用いる反応でも、一つの反応に複数の基質が必要な場合、反応速度

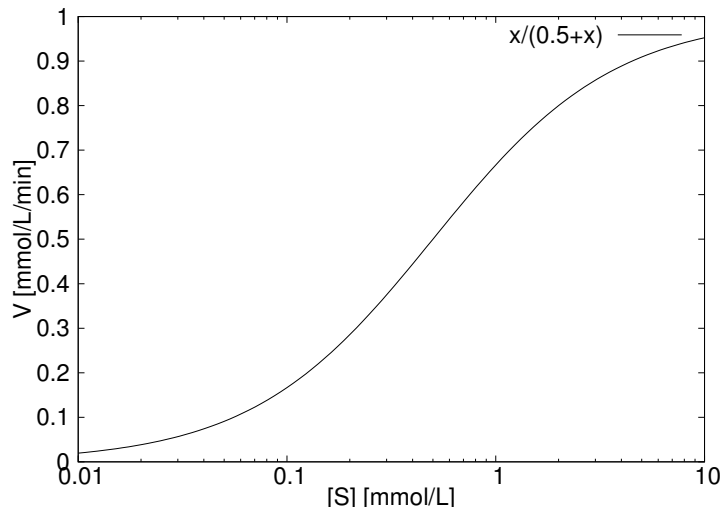


図 4: 図 3 の基質濃度を対数軸としたグラフ

は基質の累乗に比例する形に近似される．いま，一つの反応に n 個の基質が必要である場合，反応速度は，以下の式であらわされる．

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{max} \cdot [S]^n}{K_m^n + [S]^n} \quad (5)$$

課題 8

式 (5) で決まる速度で反応が起こる場合，図 4 で示した基質に対する反応速度のグラフはどのような形になるか，図 4 のグラフと比較ができるグラフを示せ． K_m と V_{max} の値は，図 4 に合わせて 0.5 と 1.0 とし， n は 3 とせよ．

課題 9

時刻 0[min] から 5[min](=300[sec]) までを 3000 ステップに分割して，式 (5) で決まる反応速度を使い，オイラー法で基質濃度 $[S]$ および反応生成物の濃度 $[P]$ の時間変化を計算するプログラムを作り，結果を横軸が [min] のグラフで表示せよ．ただし，基質 S の初期濃度は 1.0[mmol/L]，反応生成物 S の初期濃度は 0 とし， $K_m = 0.75$ [mmol/L]， $V_{max} = 0.02$ [mmol/L/min]， $n = 3$ とせよ．

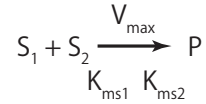
課題 10

課題 9 の結果のグラフは，課題 6 のグラフとどのように異なるか説明し，なぜそのような違いが起こったのかを，式 (4) と式 (5) を比較することで説明せよ．

2.4 基質が二つある場合のミカエリス・メンテン式

ここまでは，基質が 1 種類の場合の反応について，ミカエリス・メンテン式で近似した酵素反応を見てきたが，生体内の多くの反応は，二つの基質を用いることも多い．例えば，GLU を G6P に変換する HK も，実際には ATP を使用するので，GLU と ATP を基質として，G6P と ADP を生成する反応になる．このような反応を近似なく計算する方法は，次回に説明するが，この反応をミカエリス・メンテン型の近似で近似する反応式もよく使われている．

記のように二つの基質 S_1 と S_2 から，生成物 P を生成する反応を考える．基質の濃度を $[S_1]$ と $[S_2]$ ，それぞれのミカエリス・メンテン定数を K_{mS1} ， K_{mS2} とする．反応生成物の濃度を $[P]$ ，最大反応速度を V_{max} とすると，反応生成物の生成速度は以下の式であらわされる．



$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{\frac{V_{max} \cdot [S_1][S_2]}{K_{mS1}K_{mS2}}}{1 + \frac{[S_1]}{K_{mS1}} + \frac{[S_2]}{K_{mS2}} + \frac{[S_1][S_2]}{K_{mS1}K_{mS2}}} \quad (6)$$

課題 11

時刻 0[min] から 5[min](=300[sec]) までを 3000 ステップに分割して，式 (6) で決まる反応速度を使い，オイラー法で基質濃度 $[S_1]$ ， $[S_2]$ および反応生成物の濃度 $[P]$ の時間変化を計算するプログラムを作り，結果を横軸が [min] のグラフで表示せよ．ただし，基質 S_1 ， S_2 の初期濃度は 1.0[mmol/L] および 1.0[mmol/L]，反応生成物 S の初期濃度は 0 とし， $K_{mS1} = 0.75$ [mmol/L]， $K_{mS2} = 0.25$ [mmol/L]， $V_{max} = 0.05$ [mmol/L/min] とせよ．

課題 12

ヒトの体内の物質の濃度を一つ選び，その物質の濃度に変化する物理的なメカニズム（物理的に因果関係がはっきりしている仕組み）を説明せよ．