

Derivation and approximation of mechanistic rate equations

柚木克之 (YUGI, Katsuyuki)

RIKEN Center for Integrated Medical Sciences

この章の目的

- 多基質多産物反応の(複雑な)速度式を導出する
 - 代謝系の微分方程式モデルには欠かせない
- 複雑な速度式を近似する
 - 大規模データを利用したモデリングには欠かせない

生化学の復習: MichaelisとMentenは 基質・酵素間の平衡状態を仮定した



- 仮定を式にすると

$$k_1[E][S] = k_{-1}[ES]$$

MichaelisとMentenの方法による 速度式導出の方針

- この酵素反応全体の速度 v は次の式で書ける

$$\begin{aligned} v &= \frac{d[P]}{dt} \\ &= k_2[ES] \end{aligned}$$

- $[ES]$ 、 $[E]$ は測定が難しいので、以下2つの式を使って $[E]_T$ など他の変数に置き換える

$$k_1[E][S] = k_{-1}[ES]$$

$$[E]_T = [E] + [ES]$$

速度式を導く

- [ES]について解く

$k_1[E][S] = k_{-1}[ES]$ に $[E]_T = [E] + [ES]$ を代入して

$$k_1([E]_T - [ES])[S] = k_{-1}[ES]$$

$$k_1[E]_T[S] = (k_{-1} + k_1[S])[ES]$$

$$\frac{k_1[E]_T[S]}{k_{-1} + k_1[S]} = [ES]$$

- 得られた[ES]を速度式に代入

$$\begin{aligned} v &= k_2[ES] \\ &= \frac{k_2[E]_T[S]}{\frac{k_{-1}}{k_1} + [S]} \end{aligned}$$

最大速度 V_{max} を使って式を書き換える

- 素反応定数 (k_1, k_{-1}, k_2) を生化学的に解釈しやすい定数で書き換える
- V_{max} : 酵素Eが基質Sで飽和しているときの v
- 「酵素Eが基質Sで飽和」 $\Leftrightarrow [ES] = [E]_T$

$$v = k_2[ES] \quad \text{より} \quad V_{max} = k_2[E]_T$$

$$\begin{aligned} \text{よって} \quad v &= \frac{k_2[E]_T[S]}{\frac{k_{-1}}{k_1} + [S]} \\ &= \frac{V_{max}[S]}{\frac{k_{-1}}{k_1} + [S]} \end{aligned}$$

Michaelis 定数 K_m を使って 速度式をさらに書き換える

- K_m : $v = V_{max} / 2$ となるときの基質 S の濃度

$$v = \frac{V_{max}[S]}{\frac{k_{-1}}{k_1} + [S]} \quad \text{に } v = \frac{V_{max}}{2} \text{ を代入して}$$

$$\frac{V_{max}}{2} = \frac{V_{max}K_m}{\frac{k_{-1}}{k_1} + K_m}$$

$$\frac{1}{2} \left(\frac{k_{-1}}{k_1} + K_m \right) = K_m$$

$$\therefore K_m = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

これを速度式に代入すると、Michaelis-Menten式 $v = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$ を得る。

BriggsとHaldaneは ES 複合体の定常を
仮定して Michaelis-Menten 式を導いた



- 仮定を式にすると

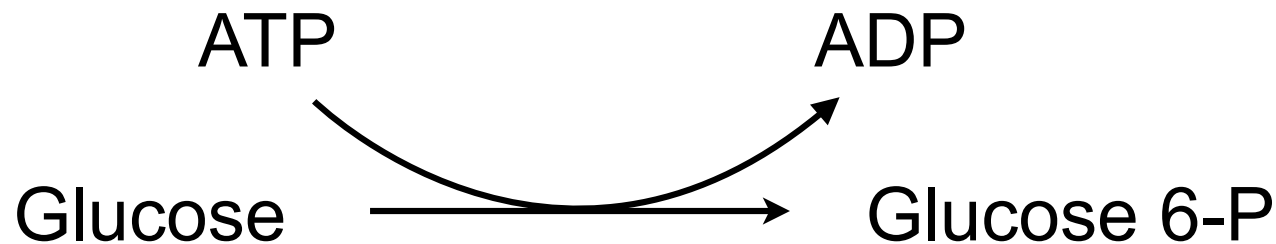
$$\begin{aligned}\frac{d[ES]}{dt} &= 0 \\ &= k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES]\end{aligned}$$

演習 1 : Briggs-Haldaneの仮定から Michaelis-Menten式を求める

- Briggs-Haldane の仮定（下式）から出発して、Michaelis-Menten式を導出しなさい。

$$\begin{aligned}\frac{d[ES]}{dt} &= 0 \\ &= k_1[E][S] - k_1[ES] - k_2[ES]\end{aligned}$$

実際の代謝経路は 多基質多産物反応に満ちている



- 解糖系
 - 10酵素中、6つが多基質多産物
- TCAサイクル
 - 8酵素中、6つが多基質多産物
- Michaelis-Menten式で記述できる代謝酵素は少数

Clelandの命名規則(1/3)：基質・産物数

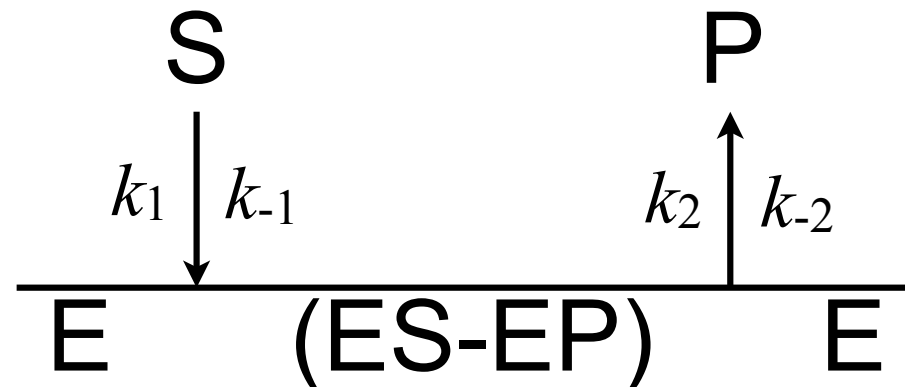
- 基質・産物の数を Uni, Bi, Ter, Quad (それぞれ 1 ～ 4) で表す
- Uni Bi → 1 基質 2 産物反応
- Bi Bi → 2 基質 2 産物反応

Clelandの命名規則(2/3) : Cleland diagram

- よくある酵素反応の表記



- この酵素反応をCleland diagramで表記
 - 酵素の状態（フリーもしくは酵素・基質複合体）を線の下に書く



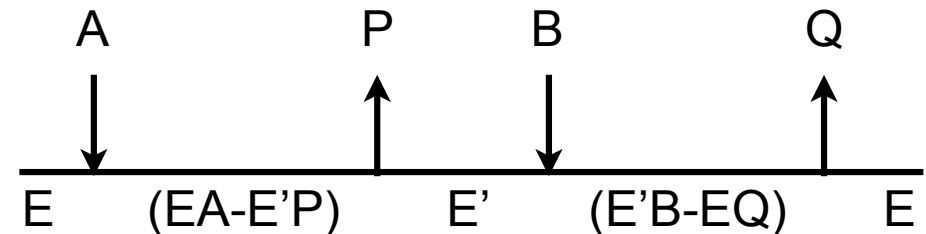
Clelandの命名規則(3/3)：結合順序

- 複数の基質・産物
 - 酵素への結合順序によって速度式が異なる
- Ordered, Ping-Pong, Random に分類
- Cleland diagramで表記
 - 結合順序の違いを明示するのに便利

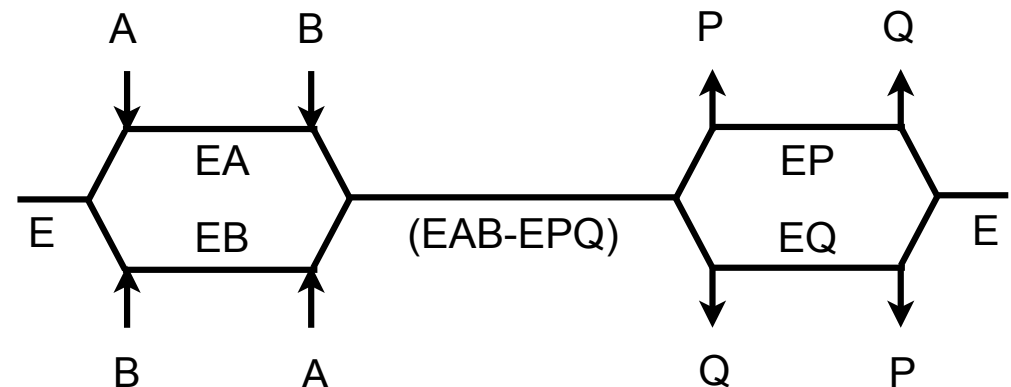
Ordered Bi Bi



Ping-Pong Bi Bi



Random Bi Bi



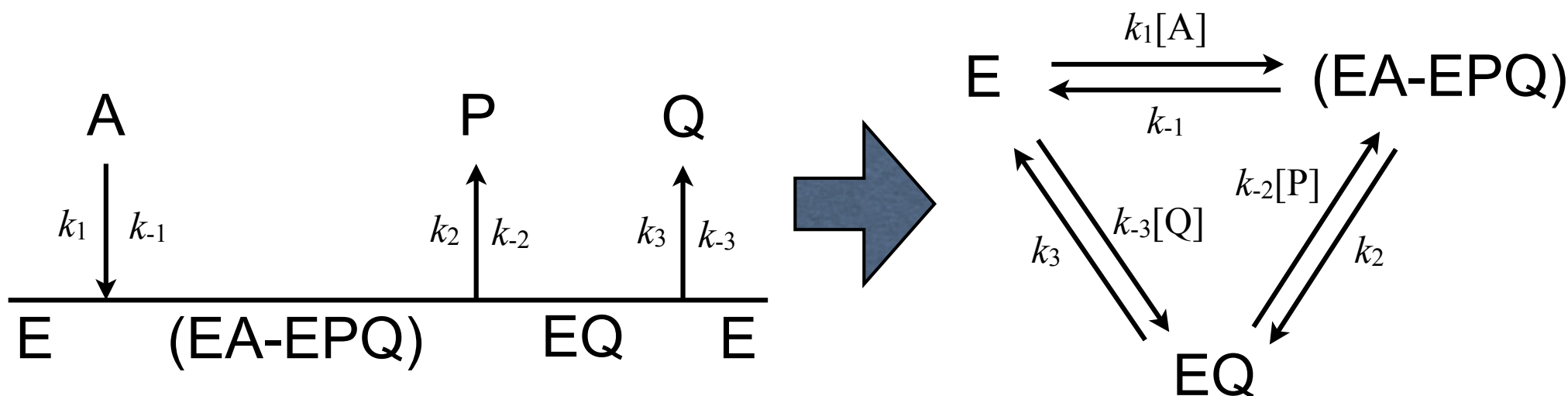
多基質多産物反応の速度式を導くには

- Briggs-Haldaneの方法
 - 酵素・基質複合体濃度の定常状態を仮定
- これを多基質多産物反応に拡張
 - すべての酵素・基質複合体濃度が定常状態にあると仮定
- ただし、すべて数式でやると間違いやすい

King-Altman法：図形による速度式導出

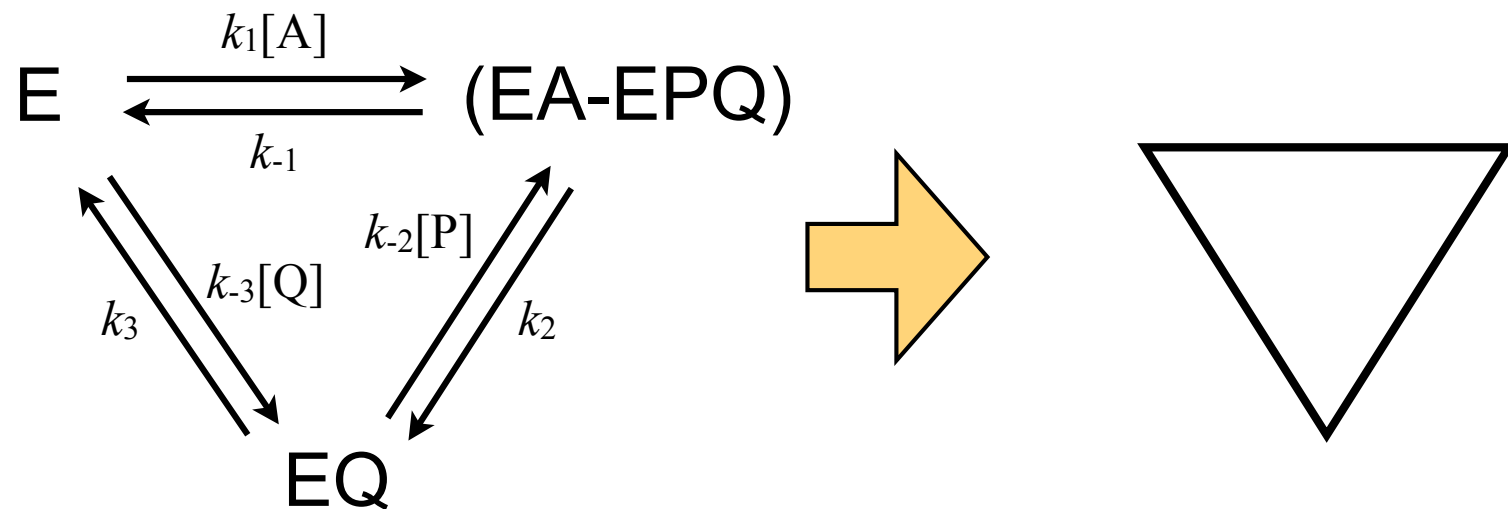
Briggs-Haldaneの計算と等価な解法である

- Cleland diagram (左)から King-Altman diagram (右)をつくる
 - 酵素の状態をノード（節点）とするグラフ
 - これ以降、Ordered Uni Bi 反応を例にとって説明する

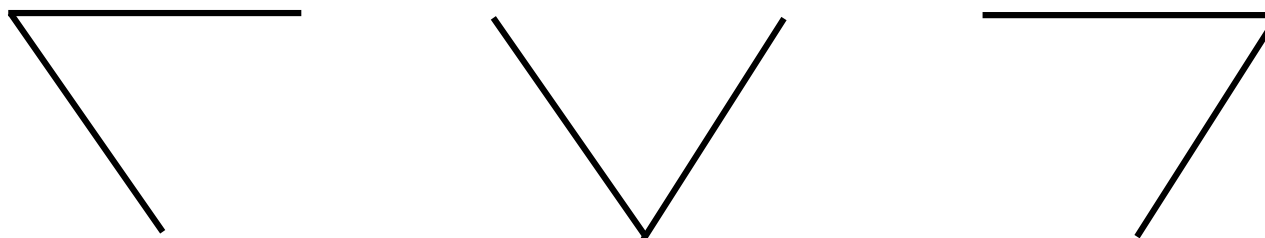


手順 1 : 一辺少ないグラフを列挙する

- 「基本図形」を抽出する

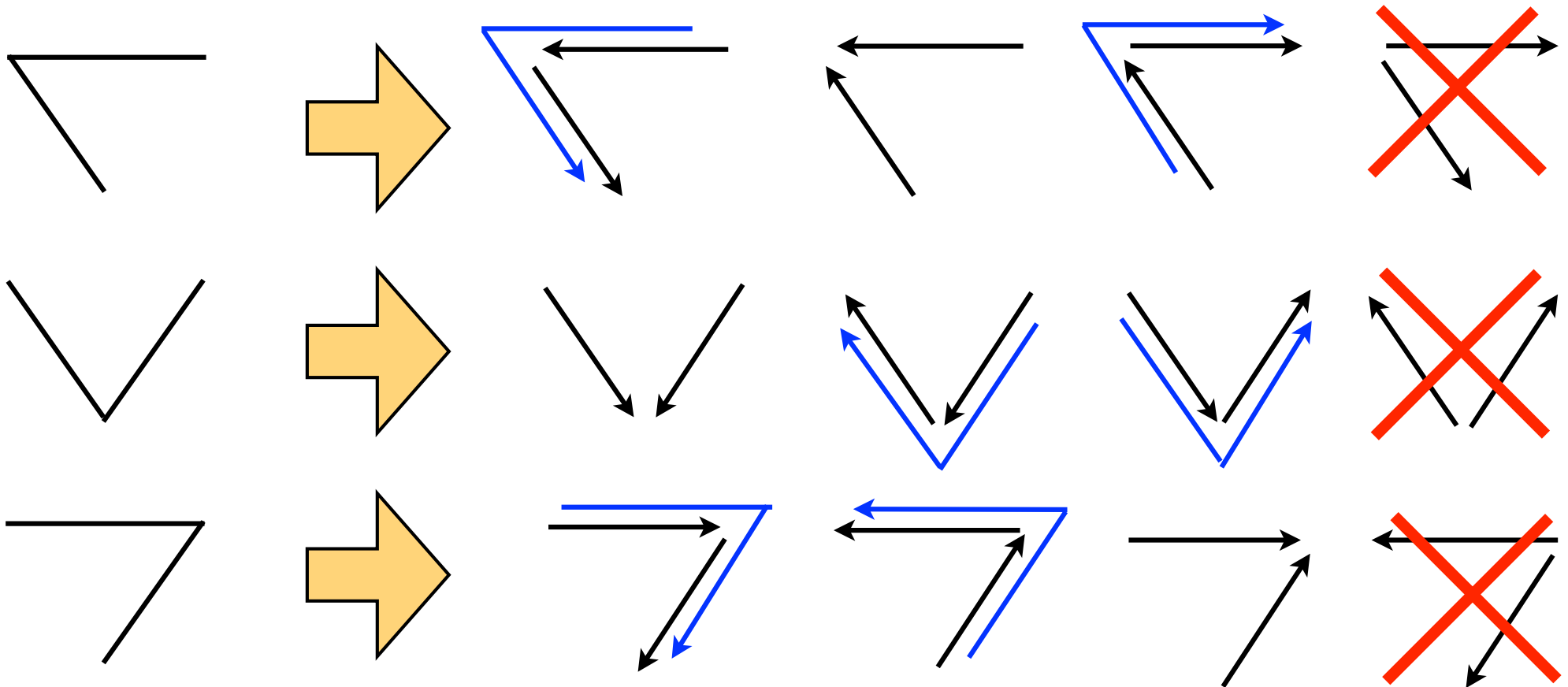


- 基本図形から辺を 1 つ削ってできるグラフを列挙する



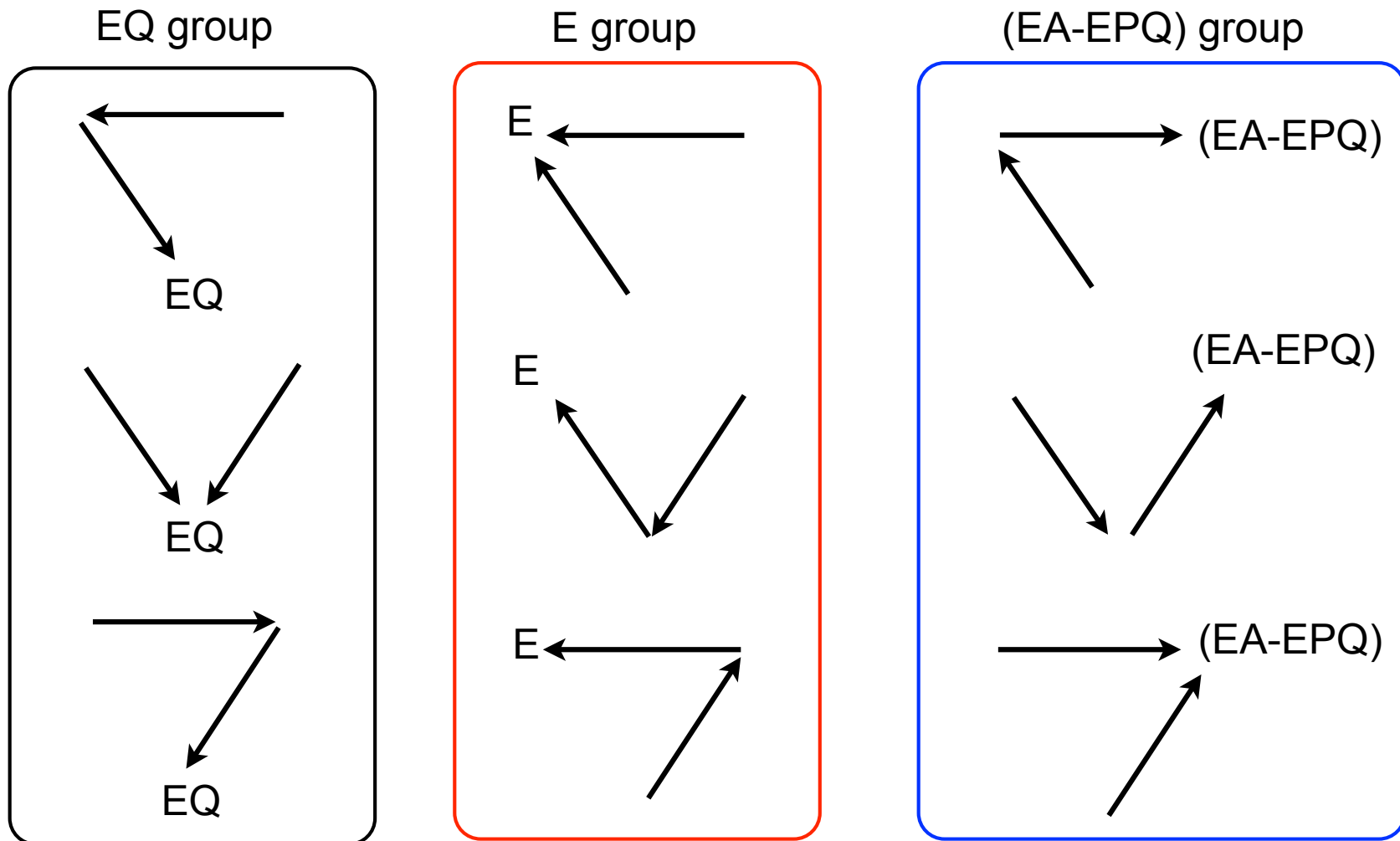
手順2：一辺少ないグラフに矢印をつける

- すべての矢印が、最終的には1つの頂点に収斂しているようなパターンを列挙する（×のパターンはこれに該当しない）
- 「頂点A → 頂点B → 頂点C」のような連続する矢印は、頂点Cに収斂しているとみなす（青で示した経路）



手順 3 : 矢印の最終到達点ごとに グラフを分類

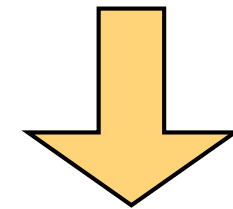
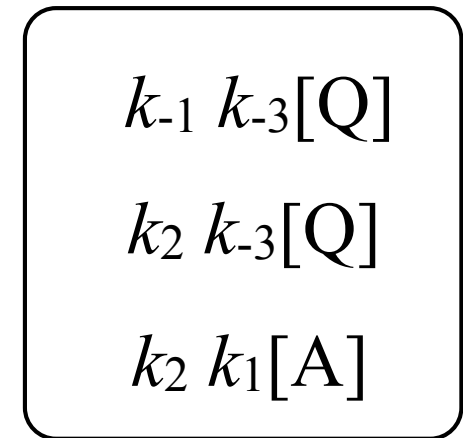
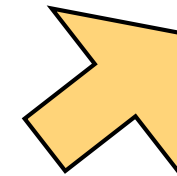
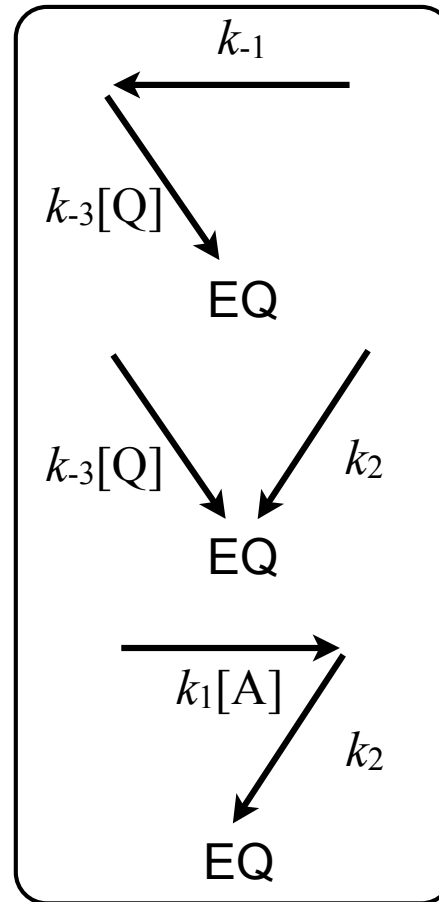
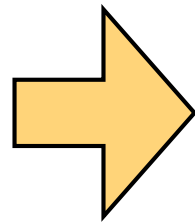
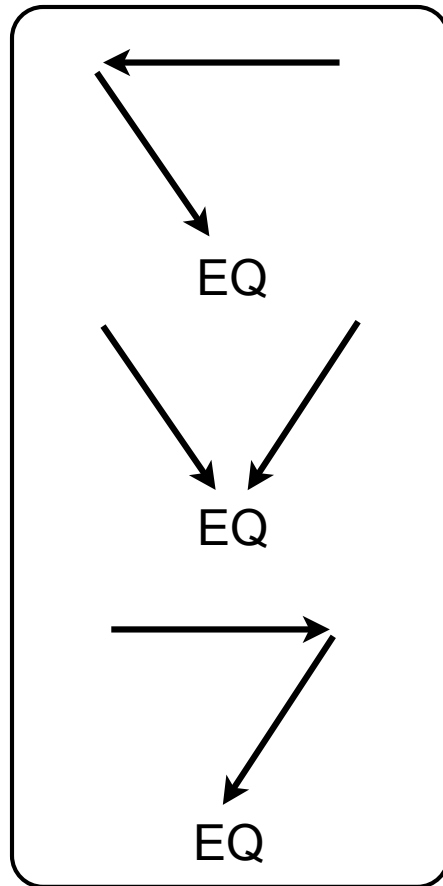
- 矢印が最終的に到達する頂点と同じグラフをグループとみなす



手順 4 : 矢印に速度定数を割り当てる

矢印に対応する速度定数、
基質・産物濃度を書き出す

速度定数および濃度の積を
グラフごとに計算する



最後に総和をとる

$$\Sigma_{EQ} = k_{-1} k_{-3}[Q] + k_2 k_{-3}[Q] + k_2 k_1[A]$$

演習 2 : Σ を求める

- E group と (EA-EPQ) group について手順 4 の作業を行い、結果が次式となることを確かめなさい。

$$\Sigma_E = k_{-1} k_3 + k_2 k_3 + k_{-1} k_{-2} [P]$$

$$\Sigma_{(EA-EPQ)} = k_1 k_{-2} [A][P] + k_{-2} k_{-3} [P][Q] + k_1 k_3 [A]$$

$$\Sigma_{EQ} = k_{-1} k_{-3} [Q] + k_2 k_{-3} [Q] + k_1 k_2 [A]$$

※ 以後、これらの総和を Σ_T と表記する。

$$\Sigma_T = \Sigma_E + \Sigma_{(EA-EPQ)} + \Sigma_{EQ}$$

知見：酵素の状態の比について

以下の関係が成り立つ

- 酵素の状態 = フリーまたは各種基質・産物との複合体

$$\frac{[E]}{[E]_t} = \frac{\sum E}{\sum T}$$
$$\frac{[(EA - EPQ)]}{[E]_t} = \frac{\sum (EA - EPQ)}{\sum T}$$
$$\frac{[EQ]}{[E]_t} = \frac{\sum EQ}{\sum T}$$

- なぜそうなるかについては、Cornish-Bowden の教科書か、King and Altman (1956)を参照
- 最終スライドに書誌情報

手順 5 : 速度式を Σ で書き換える

- 速度式

$$v = \frac{d[Q]}{dt} = k_3[EQ] - k_{-3}[E][Q]$$

$$\begin{aligned} \frac{v}{[E]_t} &= k_3 \frac{[EQ]}{[E]_t} - k_{-3} \frac{[E]}{[E]_t} [Q] \\ &= k_3 \frac{\sum_{EQ}}{\sum_T} - k_{-3} \frac{\sum_E}{\sum_T} [Q] \end{aligned}$$

手順 6 : 濃度の項別にくくり出す

- [A]がかかっている項はひとまとめにする
 - [A]の係数を Coef_A とおく
 - 他の係数は下の式を参照

$$\begin{aligned}
 \frac{v}{[E]_t} &= k_3 \frac{\sum_{EQ}}{\sum_T} - k_{-3} \frac{\sum_E}{\sum_T} [Q] \\
 &= \frac{k_3(k_{-1}k_{-3}[Q] + k_2k_{-3}[Q] + k_1k_2[A]) - k_{-3}(k_{-1}k_3 + k_2k_3 + k_{-1}k_{-2}[P])[Q]}{(k_{-1}k_3 + k_2k_3 + k_{-1}k_{-2}[P]) + (k_1k_{-2}[A][P] + k_{-1}k_{-3}[P][Q] + k_1k_3[A]) + (k_{-1}k_{-3}[Q] + k_2k_{-3}[Q] + k_1k_2[A])} \\
 &= \frac{k_1k_2k_3[A] - k_{-1}k_{-2}k_{-3}[P][Q]}{(k_{-1}k_3 + k_2k_3) + (k_1k_2 + k_1k_3)[A] + k_{-1}k_{-2}[P] + (k_{-1}k_{-3} + k_2k_{-3})[Q] + k_1k_{-2}[A][P] + k_{-1}k_{-3}[P][Q]} \\
 &= \frac{\text{num}_1[A] - \text{num}_2[P][Q]}{\text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q]}
 \end{aligned}$$

- 素反応定数(k)ではなく、比較的測定しやすい生化学定数に置き換えたい

式中の係数 (num, Coef) と諸定数の関係

- 平衡定数 (K_{eq})

$$K_{eq} = \frac{\text{num}_2}{\text{num}_1}$$

- 正方向の最大速度 (V_f)

$$V_f = \frac{\text{num}_1 [E]_t}{\text{添字が全基質からなる係数 (ここでは } \text{Coef}_A \text{)}}$$

- 逆方向の最大速度 (V_r)

$$V_r = \frac{\text{num}_2 [E]_t}{\text{添字が全産物からなる係数 (ここでは } \text{Coef}_{PQ} \text{)}}$$

先行知見を確認しよう

- $V_f = \frac{\text{num}_1[E]_t}{\text{Coef}_A}$ は本当か？ Ordered Uni Bi の速度式で確認する。

$$\frac{v}{[E]_t} = \frac{\text{num}_1[A] - \text{num}_2[P][Q]}{\text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q]}$$

正反応の最大速度は、産物が存在しない条件下で発揮される。

産物P,Qの項を0とおくと、速度式は次のようになる。

$$\frac{v}{[E]_t} = \frac{\text{num}_1[A]}{\text{const} + \text{Coef}_A[A]}$$

$$V_f = \lim_{[A] \rightarrow \infty} v \quad \text{より、}$$

$$= \lim_{[A] \rightarrow \infty} \frac{\text{num}_1[E]_t}{\frac{\text{const}}{[A]} + \text{Coef}_A}$$

$$\therefore V_f = \frac{\text{num}_1[E]_t}{\text{Coef}_A} \quad (\text{Q.E.D.})$$

演習 3 : V_r についても確認しよう

- $V_r = \frac{\text{num}_2[E]_t}{\text{Coef}_{PQ}}$ となることを、例で示した V_f の場合と同様の手順で示しなさい
- ヒント
 - 逆反応の最大速度は、基質Aが存在しない条件下で発揮される
 - P, Q の無限大極限をとる

産物 P の Michaelis 定数 (K_{mP})

- 添字が全産物からなる係数 (Coef_{PQ}) を分母におく
- 添字同士を **cancel out** すると、**P** のみが分母に残るような係数を分子におく。ここでは Coef_Q がこれにあたる。

$$\frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_{PQ}}$$

$$K_{mP} = \frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_{PQ}} \quad \text{である。}$$

基質 A の Michaelis 定数 (K_{mA})

- 添字が全基質からなる係数 (Coef_A) を分母におく
- 添字同士を cancel out すると、Aのみが分母に残るような係数を分子におく。ここでは const がこれに相当。

$$K_{mA} = \frac{\text{const}}{\text{Coef}_A} \quad \text{である。}$$

阻害定数

- 基質Aの阻害定数 (K_{iA})
 - 任意の係数 (const, Coef など何でもよい) 同士の比
 - 添字同士を cancel out すると、分母にAが残るもの

$$K_{iA} = \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_{AP}}$$

- 産物Pの阻害定数 (K_{iP})

$$K_{iP} = \frac{\text{Coef}_A}{\text{Coef}_{AP}} = \frac{\text{const}}{\text{Coef}_P}$$

手順 7 : 速度式の分子をnum1でくくる

- num, Coef を生化学的定数 (Keq, Km etc.) で置き換える
- $\text{num2} / \text{num1} = \text{Keq}$ である

$$\begin{aligned}
 v &= \frac{[E]_t(\text{num}_1[A] - \text{num}_2[P][Q])}{\text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q]} \\
 &= \frac{\text{num}_1[E]_t([A] - \frac{\text{num}_2}{\text{num}_1}[P][Q])}{\text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q]} \\
 &= \frac{\text{num}_1[E]_t \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q]}
 \end{aligned}$$

手順 8 : 添字が全基質からなる係数で 分母・分子を割る

- 「添字が全基質からなる係数」とは、ここでは Coef_A のこと

$$\begin{aligned}
 v &= \frac{\text{num}_1[E]_t \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q]} \\
 &= \frac{\frac{\text{num}_1[E]_t}{\text{Coef}_A} \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\frac{\text{const}}{\text{Coef}_A} + [A] + \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_A}[P] + \frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_A}[Q] + \frac{\text{Coef}_{AP}}{\text{Coef}_A}[A][P] + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_A}[P][Q]} \\
 &= \frac{\textcircled{V_f} \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\textcircled{K_{mA}} + [A] + \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_A}[P] + \frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_A}[Q] + \frac{[A][P]}{\textcircled{K_{iP}}} + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_A}[P][Q]}
 \end{aligned}$$

手順 9 : 添字 1 つの係数同士の比を、
`const`を使って書き換える

$$\begin{aligned}\frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_A} &= \frac{\text{Coef}_P}{\text{const}} \frac{\text{const}}{\text{Coef}_A} \\ &= \frac{K_{mA}}{K_{iP}}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_A} &= \frac{\text{Coef}_Q}{\text{const}} \frac{\text{const}}{\text{Coef}_A} \\ &= \frac{K_{mA}}{K_{iQ}}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}v &= \frac{V_f \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{K_{mA} + [A] + \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_A} [P] + \frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_A} [Q] + \frac{[A][P]}{K_{iP}} + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_A} [P][Q]} \\ &= \frac{V_f \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{K_{mA} + [A] + \frac{K_{mA}}{K_{iP}} [P] + \frac{K_{mA}}{K_{iQ}} [Q] + \frac{[A][P]}{K_{iP}} + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_A} [P][Q]}\end{aligned}$$

手順10： 添字1つの項を間にはさむ
 ことで、添字2つの項を書き換える

$$\begin{aligned}\frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_A} &= \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_P} \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_A} \\ &= \frac{1}{K_{mQ}} \frac{K_{mA}}{K_{iP}}\end{aligned}$$

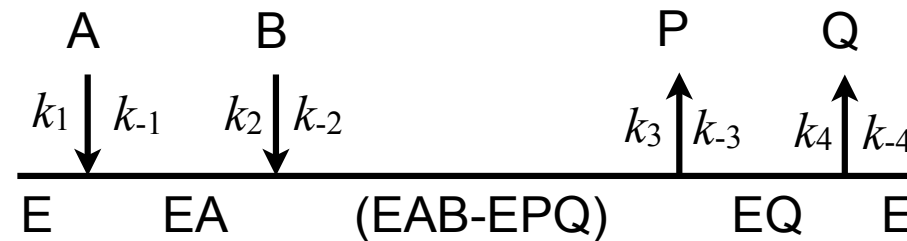
$$\begin{aligned}v &= \frac{V_f \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{K_{mA} + [A] + \frac{K_{mA}}{K_{iP}}[P] + \frac{K_{mA}}{K_{iQ}}[Q] + \frac{[A][P]}{K_{iP}} + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_A}[P][Q]} \\ &= \frac{V_f \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{K_{mA} + [A] + \frac{K_{mA}}{K_{iP}}[P] + \frac{K_{mA}}{K_{iQ}}[Q] + \frac{[A][P]}{K_{iP}} + \frac{K_{mA}}{K_{iP}K_{mQ}}[P][Q]}\end{aligned}$$

最後に、整理のため K_{mA} でくくる

$$v = \frac{V_f \left([A] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{K_{mA} \left(1 + \frac{[A]}{K_{mA}} + \frac{[P]}{K_{iP}} + \frac{[Q]}{K_{iQ}} + \frac{[A][P]}{K_{mA}K_{iP}} + \frac{[P][Q]}{K_{iP}K_{mQ}} \right)}$$

演習 4 : King-Altman法を用いて

Ordered Bi Bi 反応の速度式を導出しなさい



1. Ordered Bi Bi 反応（上図）の King-Altman diagram を描きなさい

2. Σ_E 、 Σ_{EA} 、 $\Sigma_{(EAB-EPQ)}$ 、および Σ_{EQ} が次の式になることを確かめなさい

$$\Sigma_E = k_2 k_3 k_4 [B] + k_{-1} k_3 k_4 + k_{-1} k_{-2} k_4 + k_{-1} k_{-2} k_{-3} [P]$$

$$\Sigma_{EA} = k_{-2} k_{-3} k_{-4} [P][Q] + k_1 k_3 k_4 [A] + k_1 k_4 k_{-2} [A] + k_1 k_{-2} k_{-3} [A][P]$$

$$\Sigma_{(EAB-EPQ)} = k_2 k_{-3} k_{-4} [B][P][Q] + k_{-1} k_{-3} k_{-4} [P][Q] + k_1 k_2 k_4 [A][B] + k_1 k_2 k_{-3} [A][B][P]$$

$$\Sigma_{EQ} = k_2 k_3 k_{-4} [B][Q] + k_{-1} k_3 k_{-4} [Q] + k_{-1} k_{-2} k_{-4} [Q] + k_1 k_2 k_3 [A][B]$$

演習 4 つづき： Σ から速度式を求める

3.
$$v = \frac{d[Q]}{dt} \quad \text{より、}$$
$$= k_4[EQ] - k_{-4}[E][Q]$$

$$\frac{v}{[E]_t} = \frac{k_4 \Sigma_{EQ} - k_{-4} \Sigma_E [Q]}{\Sigma_T}$$

を導きなさい

4. 「3.」で得た式を濃度項別にくくり出して整理（手順6に相当）すると、次のスライドの式になることを確認しなさい。

濃度項別にくくり出した速度式

$$v = \frac{[E]_t (\text{num}_1 [A][B] - \text{num}_2 [P][Q])}{\text{denom}}$$

$$\begin{aligned} \text{denom} = & \text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_B[B] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] \\ & + \text{Coef}_{AB}[A][B] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{BQ}[B][Q] \\ & + \text{Coef}_{BPQ}[B][P][Q] + \text{Coef}_{ABP}[A][B][P] \end{aligned}$$

演習 4 : 平衡定数を用いて書き換え

5. 平衡定数を用いて「4」で得た速度式を書き換えると、次の式になることを確かめなさい。

$$v = \frac{[E]_t \text{num}_1 \left([A][B] - \frac{[P][Q]}{K_{\text{eq}}} \right)}{\text{denom}}$$

$$\begin{aligned} \text{denom} = & \text{const} + \text{Coef}_A[A] + \text{Coef}_B[B] + \text{Coef}_P[P] + \text{Coef}_Q[Q] \\ & + \text{Coef}_{AB}[A][B] + \text{Coef}_{PQ}[P][Q] + \text{Coef}_{AP}[A][P] + \text{Coef}_{BQ}[B][Q] \\ & + \text{Coef}_{BPQ}[B][P][Q] + \text{Coef}_{ABP}[A][B][P] \end{aligned}$$

演習 4 : 最大速度を用いて書き換え

6. 最大速度を用いて「5」で得た速度式を書き換え、次の式になることを確かめなさい。

$$v = \frac{V_f \left([A][B] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\text{denom}}$$

$$\begin{aligned} \text{denom} = & \frac{\text{const}}{\text{Coef}_{AB}} + \frac{\text{Coef}_A}{\text{Coef}_{AB}}[A] + \frac{\text{Coef}_B}{\text{Coef}_{AB}}[B] + \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_{AB}}[P] + \frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_{AB}}[Q] \\ & + [A][B] + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_{AB}}[P][Q] + \frac{\text{Coef}_{AP}}{\text{Coef}_{AB}}[A][P] + \frac{\text{Coef}_{BQ}}{\text{Coef}_{AB}}[B][Q] \\ & + \frac{\text{Coef}_{BPQ}}{\text{Coef}_{AB}}[B][P][Q] + \frac{\text{Coef}_{ABP}}{\text{Coef}_{AB}}[A][B][P] \end{aligned}$$

演習 4 : Michaelis定数、阻害定数で 書き換え

7. Michaelis定数を用いて「6」で得た速度式を書き換え、次の式になることを確かめなさい。

$$v = \frac{V_f \left([A][B] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\text{denom}}$$

$$\begin{aligned} \text{denom} = & \frac{\text{const}}{\text{Coef}_{AB}} + K_{mB}[A] + K_{mA}[B] + \frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_{AB}}[P] + \frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_{AB}}[Q] \\ & + [A][B] + \frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_{AB}}[P][Q] + \frac{\text{Coef}_{AP}}{\text{Coef}_{AB}}[A][P] + \frac{\text{Coef}_{BQ}}{\text{Coef}_{AB}}[B][Q] \\ & + \frac{\text{Coef}_{BPQ}}{\text{Coef}_{AB}}[B][P][Q] + \frac{[A][B][P]}{K_{iP}} \end{aligned}$$

演習 4 : 残りの係数を生化学定数で置き換える

8. 以下の関係を示し、「7.」で得た式が次のスライドの形になることを確かめなさい。

$$\frac{\text{const}}{\text{Coef}_{AB}} = K_{mB} K_{iA}$$

$$\frac{\text{Coef}_P}{\text{Coef}_{AB}} = \frac{K_{mB} K_{iA}}{K_{iP}}$$

$$\frac{\text{Coef}_Q}{\text{Coef}_{AB}} = \frac{K_{mB} K_{iA}}{K_{iQ}}$$

$$\frac{\text{Coef}_{PQ}}{\text{Coef}_{AB}} = \frac{K_{mB} K_{iA}}{K_{iP} K_{mQ}}$$

$$\frac{\text{Coef}_{AP}}{\text{Coef}_{AB}} = \frac{K_{mB}}{K_{iP}}$$

$$\frac{\text{Coef}_{BQ}}{\text{Coef}_{AB}} = \frac{K_{mA}}{K_{iQ}}$$

$$\frac{\text{Coef}_{BPQ}}{\text{Coef}_{AB}} = \frac{K_{mA}}{K_{iP} K_{iQ}}$$

Ordered Bi Bi の反応速度式

$$v = \frac{V_f \left([A][B] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\text{denom}}$$

$$\begin{aligned} \text{denom} = & K_{mB}K_{iA} + K_{mB}[A] + K_{mA}[B] + \frac{K_{mB}K_{iA}}{K_{iP}}[P] + \frac{K_{mB}K_{iA}}{K_{iQ}}[Q] \\ & + [A][B] + \frac{K_{mB}K_{iA}}{K_{iP}K_{mQ}}[P][Q] + \frac{K_{mB}}{K_{iP}}[A][P] + \frac{K_{mA}}{K_{iQ}}[B][Q] \\ & + \frac{K_{mA}}{K_{iP}K_{iQ}}[B][P][Q] + \frac{[A][B][P]}{K_{iP}} \end{aligned}$$

演習 4 : 見やすい式に仕上げる

9. 「8.」の denom を $K_{mB} K_{iA}$ でくくり出し、多少の変形を加えると、Ordered Bi Bi の速度式は次のスライドの形になることを示しなさい。

ヒント

$$\frac{\text{const}}{\text{Coef}_{AB}} = K_{mB} K_{iA} = K_{mA} K_{iB} \quad \text{より、}$$

$$\begin{aligned} \frac{\text{Coef}_{BQ}}{\text{Coef}_{AB}} &= \frac{K_{mA}}{K_{iQ}} & \frac{\text{Coef}_{BPQ}}{\text{Coef}_{AB}} &= \frac{K_{mA}}{K_{iP} K_{iQ}} & \text{と、書き換えられる} \\ &= \frac{K_{mB} K_{iA}}{K_{iB} K_{iQ}} & &= \frac{K_{mB} K_{iA}}{K_{iB} K_{iP} K_{iQ}} & \text{ことを利用する。} \end{aligned}$$

Ordered Bi Bi の反応速度式

$$v = \frac{V_f \left([A][B] - \frac{[P][Q]}{K_{eq}} \right)}{\text{denom}}$$

$$\begin{aligned} \text{denom} = K_{iA}K_{mB} \bigg(& 1 + \frac{[A]}{K_{iA}} + \frac{[B]}{K_{iB}} + \frac{[P]}{K_{iP}} + \frac{[Q]}{K_{iQ}} \\ & + \frac{[A][B]}{K_{iA}K_{mB}} + \frac{[P][Q]}{K_{iP}K_{mQ}} + \frac{[A][P]}{K_{iA}K_{iP}} + \frac{[B][Q]}{K_{iB}K_{iQ}} \\ & + \frac{[A][B][P]}{K_{iA}K_{mB}K_{iP}} + \frac{[B][P][Q]}{K_{iB}K_{iP}K_{iQ}} \bigg) \end{aligned}$$

べき乗による近似速度式

General Mass Action と S-System

Generalized Mass Action

$$\frac{d[S]_i}{dt} = \sum_{j=1}^{N_i} a_{ij} \prod_{k=1}^n [S]_k^{g_{ijk}}$$

- （酵素）反応一つ一つに、べき乗の Mass Action 式を割り当てる

S-System

$$\frac{d[S]_i}{dt} = \alpha_i \prod_{j=1}^n [S]_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n [S]_j^{h_{ij}}$$

- GMAよりさらに単純
- ただし、各項がどの酵素反応に対応するかわからなくなる

演習：Michaelis-Menten式をGMA、 S-Systemsで書き換える

非平衡熱力学と速度論

線形現象論の法則からlin-log kineticsを導く

親和力とlin-log kinetics

- 化学親和力 (≡反応のGibbs自由エネルギー変化)

$$A = RT \ln \left(K_{eq} \frac{x_1}{x_2} \right)$$

- Onsager の式：化学平衡の近くでは、反応速度は化学親和力に比例する

- $v = LA$

$$\begin{aligned} v &= L^{\#}(A - A^{\#}) \\ &= L^{\#}RT(\ln K_{eq} + \ln x_1 - \ln x_2) - L^{\#}A^{\#} \end{aligned}$$

Lin-log kinetics を導く

$$\begin{aligned} v &= L^\#(A - A^\#) & A = RT \ln \left(K_{eq} \frac{x_1}{x_2} \right) \text{ を代入} \\ &= L^\# RT (\ln K_{eq} + \ln x_1 - \ln x_2) - L^\# A^\# \end{aligned}$$

$$L^\# RT (\ln K_{eq} - A^\#) = e(b + a_k \ln a_k) \quad \text{および} \quad ea_1 = L^\# RT \quad \text{とおいて変形}$$

$$\begin{aligned} v &= L^\# RT (\ln K_{eq} + \ln x_1 - \ln x_2) - L^\# A^\# \\ &= e(b + a_k \ln a_k) + ea_1 (\ln x_1 - \ln x_2) \\ &= e(b + a_1 \ln x_1 - \boxed{a_1} \ln x_2 + a_k \ln a_k) \end{aligned}$$

四角で囲ったパラメータ a_1 を" a_2 "に変え、自由度の高い式にする。

これが lin-log kinetics の式である。

$$v = e(b + a_1 \ln x_1 - a_2 \ln x_2 + \cdots + a_k \ln c_k + \cdots)$$

Convenience kinetics

$$v([\mathbf{S}], [\mathbf{P}]) = [E]_{\text{T}} \frac{k_+^{\text{cat}} \prod_{i=1}^m \frac{[S]_i}{K_i^M} - k_-^{\text{cat}} \prod_{j=1}^n \frac{[P]_j}{K_j^M}}{\prod_{i=1}^m \left(1 + \frac{[S]_i}{K_i^M}\right) + \prod_{j=1}^n \left(1 + \frac{[P]_j}{K_j^M}\right) - 1}$$

$$v(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = E \frac{k_+^{\text{cat}} \prod_i \tilde{a}_i - k_-^{\text{cat}} \prod_j \tilde{b}_j}{\prod_i (1 + \tilde{a}_i) + \prod_j (1 + \tilde{b}_j) - 1}$$

Modular rate law

$$v_r = u_r f_r \frac{T_r}{D_r + D_r^{\text{reg}}},$$

$$\text{with } T_r = k_r^+ \prod_i \left(\frac{c_i}{k_{ri}^{\text{M}}} \right)^{m_{ri}^+} - k_r^- \prod_i \left(\frac{c_i}{k_{ri}^{\text{M}}} \right)^{m_{ri}^-}.$$

Further Readings

- Mechanistic rate equations
 - 中村隆雄 「酵素キネティクス」 学会出版センター
 - Athel Cornish-Bowden, “Fundamentals of Enzyme Kinetics”, Portland Press
 - Irwin H. Segel, “Enzyme Kinetics”, Wiley
 - King, E.L. and Altman C, “A schematic method of deriving the rate laws for enzyme-catalyzed reactions”, *J. Phys. Chem.* 60(10):1375-8, 1956.
- Approximative rate laws
 - Eberhard O.Voit, “Computational analysis of biochemical systems”, Cambridge Univ. Press
 - Heijnen, J.J., “Approximative kinetic formats used in metabolic network modeling”, *Biotechnol. Bioeng.* 91(5):534-45, 2005.
 - Hadlich, F. et al., “Translating biochemical network models between different kinetic formats”, *Metab. Eng.* 11:87-100, 2009.
 - Liebermeister, W., “Modular rate laws for enzymatic reactions: thermodynamics, elasticities and implementation”, *Bioinformatics* 26(12):1528-34, 2010.