

# 以系統生物學修正 Petri Nets 於代謝模型上之應用

## USING SYSTEMS BIOLOGY APPROACH for PETRI NETS in METABOLIC NETWORKS

蔡劍霞 俞旭昇

國立暨南國際大學資訊管理學系

### 一、中文摘要

臨床醫學診斷多仰賴經驗的累積與傳承，患者以各種多樣化的症狀表現，醫師經由實際醫療案例與各式檢驗，研判投藥的項目與劑量。本研究針對醫療行為的特性，以人類代謝為範疇，結合系統生物學與 Petri-net 數學模型，提出模組化與建立代謝模型的方法。

**關鍵詞：**系統生物學，Petri-net，代謝模型

### Abstract

The validity of clinical medical treatment depends on the physician's experiment. Our study is based on this feature, using Systems Biology and Petri Nets theory to build a new modeling approach in metabolic networks.

**Keywords:** Systems Biology, Petri-net, metabolism model

### 二、緣由與目的

臨床醫學診斷多仰賴經驗的累積與傳承，患者以各種多樣化的症狀表現，等待醫師用合乎邏輯的思考步驟，透過精確困難的診斷揭開謎底。經由實際醫療案例與各式檢驗，研判投藥的項目與劑量，成效仰賴醫師臨床經驗的多寡，與對症狀、文獻的掌握程度，假如經驗不足或面對未知的疾病，則能預見投藥效用不彰。目前資訊系統在醫療行為的運用多處於資料彙整的地位，提供醫療紀錄或醫學影像的傳遞，僅有少數研究著重於協助診斷，如醫療專家系統。本研究將針對醫

療行為的特性，以人類代謝為範疇，結合系統生物學與數學模型，提出模組化與建立代謝模型的方法。與醫療專家系統不同之處，在於專家系統依賴已知的事實建立規則，欲推論的事項若不在知識庫範圍內，系統將無法提供推論結果。本研究的推導方式是利用數學模型結合資料庫，透過即時運算提供可能出錯的代謝環節。

電腦的特性在於處理大量資料，不能虛擬或改變數據，利用實際存在的代謝數據，建構具推論功能的數學模型，以確保無遺失或尋找新的投藥方式。例如，某代謝疾病的症狀在臨床經驗中可能是缺乏某一種酵素引起的問題，對甲病人施以該酵素奏效，但同樣症狀發生在乙病人身上，投以同樣藥物與劑量卻不見得能得到效果。原因可能是不同代謝環節的缺失最後卻引起相同的症狀，只依賴醫師的經驗傳遞，難免有疏漏之處。利用電腦大量運算的特點，配合適當的推論模型，當檢驗數據進入資料庫後求得可能的發生原因，將能彌補人力不足之處。

### 三、文獻探討

基因被表現與轉譯為蛋白質時，這些基因產物成為複雜生化交互作用的一份子。酵素催化的化學反應很少是以一種生物體內的物質開始，轉化為另一個重要產物，相反的，酵素反應通常是一連串複雜的步驟。每種蛋白質不只是單一代謝途徑中的某一步驟，也可能是串連在其他代謝途徑的一部份。面對複雜且分歧的代謝途徑，建立良好且適於電腦應用的表達方式，比起線性的基因序列或基因體的工作要困難許多。

網際網路上最為人所知的代謝途徑資料庫是 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome, <http://www.genome.jp/kegg/>)，提供代謝

的概觀與視覺化的代謝圖像指引。KEGG 利用 EC (enzyme code)編碼表列，階層式排列相對應的酵素，並有介紹酵素與配位基(ligand)的網站連結。KEGG 現階段工作是整合現有代謝資料，不限物種，經由搜尋其他的公開資料庫，以 XML 和圖(graph)的方式傳遞和呈現一個代謝路徑圖；遠程目標則是模擬預測經擾動後的動態反應。二元關係與路徑計算在 KEGG 中僅僅是對基因組和生化網路靜態的應用，不包括動態時間的資訊。嘗試納入時間相依資訊的模擬方法包括偏微分方程組和 Petri-net，KEGG 不進行此類模擬，原因在於他們認為對一種已有知識的簡單收集不可能提供全新的生物學知識。

#### 四、結果與討論

本研究認為生物反應系統是動態的，將時間排除在外不能完整表達經擾動後的反應，使用時間相依的模擬方法也不見得只是單純收集知識。KEGG 利用結構化的標記語言和有向圖達到不錯的成果，但仍侷限於 machine readable，離 machine understandable 仍有相當距離。為達到 machine understandable 之目的，本研究採用數學驗證完備的 Petri-net 模型，並使用系統生物學 (Systems Biology) 上受認可的 s-system (steady-system)方式修正 Petri-net，結合資料庫內實際的檢驗數據以建構推論模型，使其能完整表達生物化學反應路徑。

對完整了解生化路徑的研究而言，追蹤生物系統中的各種小分子的情況有其必要性。包括電解質、中間代謝分子、酵素輔因子 (cofactor)，參與每個生化路徑，負責訊號傳遞、調節、能量代謝等作用。這些在細胞內與蛋白質交互作用的小分子，是嘗試模擬細胞功能時的關鍵之一。

酵素動力學的基本模型 Michaelis-Menten rate law，是單一酵素催化反應的數學模型。複雜的生化模型由此延伸，成為包含複雜回饋關係存在的反應系統，進而構成生理學模型。Galazzo, Bailey(1990, 1991)依 Michaelis-Menten rate law 提出酵母菌的醣酵解模型，所使用的動力學數據來

自實驗結果。之後，Curto *et al.*(1995)，以 S-system 方式重寫該模型，流暢地分析系統穩態(steady state)與動態特性。S-system 提供另一種架構模型的方式，能兼顧不同實驗狀況的差異，其後又被用在最佳化其他酵母菌的模型上(Torres *et al.*, 1997; Rodríguez-Acosta *et al.*, 1999)。

S-system 由 E. O. Voit 提出，屬於系統生物學分析複雜系統的方法，可擴展至不同層級的交互作用模型，如 DNA、RNA、蛋白質的調控。以代謝模型上的應用為例，主要觀念是對每一個代謝參與物定義以流動速率為主的敘述，並可包含回饋的機制，圖一為示意圖。

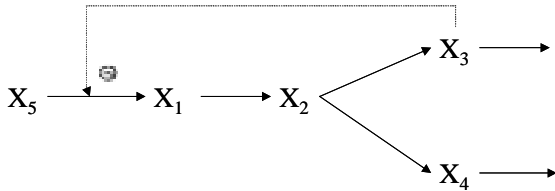
#### 五、結論

使用 Petri-net 架構代謝路徑之前，必須先從代謝的行為特性修正 Petri-net。代謝路徑在系統生物學中常有圖二至圖四的表示方法，其中  $X_i$  表示代謝物或反應池(pool)、實線箭頭為反應物流向、虛線箭頭是訊號傳遞，並有正回饋與負回饋的標記；符合常用生物化學定義的反應途徑表示法有九種，如圖五所示，必須用這些方式表示代謝路徑圖，為 Petri-net 延伸定義是本研究的結論之一，對於已改良過的 Petri-net 建構之代謝模型，利用曾發表過的 S-system 模型作為驗證，以確認推導正確度。

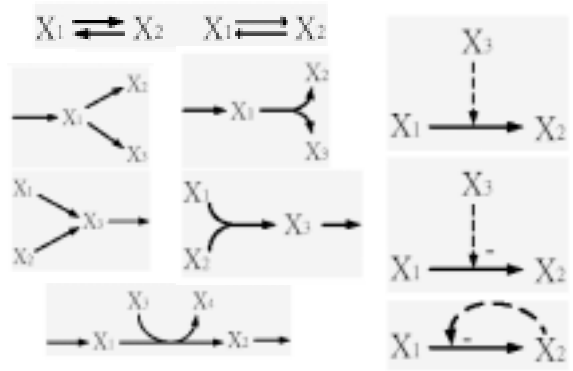
#### 六、參考文獻

- [1] Cynthia Gibas, Per Jambeck(著)，林仲彥、李士傑、陳淑華、OSB-TW(譯)，生物資訊學電腦技術，歐萊禮，台北，2001年4月。
- [2] Minoru Kanehisa(著)，孫之榮(譯)，後基因組信息學，清華大學出版社，北京，2002年5月。
- [3] Kanehisa, M.; A database for post-genome analysis. Trends Genet. 13, 375-376 (1997).
- [4] Kanehisa, M. and Goto, S.; KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Nucleic Acids Res. 28, 27-30 (2000).

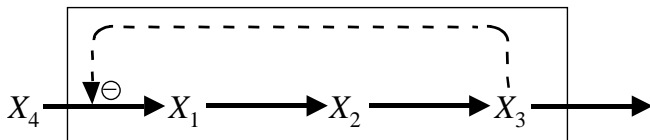
- [5] Hiroyuki Ogata, Susumu Goto, Wataru Fujibuchi, and Minoru Kanehisa, Computation with the KEGG pathway database, *BioSystems* 47, 119-128 (1998).
- [6] 李允中、王小璠、蘇木春，模糊理論及其應用，全華，台北，2003年1月。



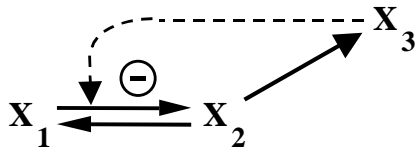
圖一 S-system 示意圖



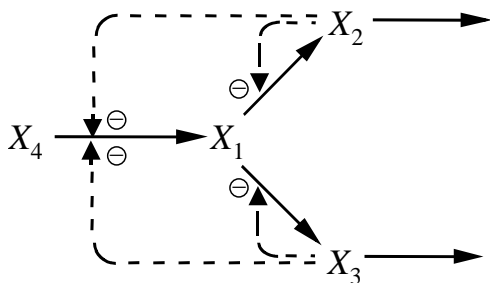
圖五 代謝路徑表示法



圖二 代謝路徑範例



圖三 代謝路徑範例



圖四 代謝路徑範例