

Yeast 菌の細胞周期に関わる制御ネットワークにおける自己ループの役割

Role of degeneration self-loop in budding Yeast's cell-cycle network

^{1,2}木下修一・³山田弘明

¹武蔵野大学工学部数理工学科, ²明治大学先端数理科学インスティテュート (MIMS),

³山田物理学研究所 (YPRL)

^{1,2}Shu-ichi Kinoshita, ³Hiroaki Yamada

¹Department of Mathematical Engineering, Faculty of Engineering at Musashino University,
3-3-3 Ariake Koutou-ku, Tokyo, 135-0063 Japan

²Meiji Institute for Advanced Study of Mathematical Sciences (MIMS),
4-21-1 Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-8525, Japan.

³Yamada Physics Research Laboratory (YPRL), Aoyama 5-7-14-205, Niigata 950-2002, Japan.
s_kino@musashino-u.ac.jp

1 導入

近年, 細胞内の複雑な代謝反応や転写因子を介した遺伝子制御反応を表すネットワーク構造が, 実験系の確立とそのデータベースへの蓄積技術の進歩に伴い, 解明されつつある [1, 2]. さらに, これらを利用し複雑なネットワーク構造内の上として細胞の状態を特徴づける研究も盛んに研究されている [3, 4, 5, 6].

ネットワーク構造を持つ決定論的な離散状態・離散時間モデルを用いて, 細胞の活動状態を表すアトラクターの性質が広く研究されている. これは, 状態空間が有限であるため, 計算機を用いて固定点や周期解の探索が容易であることによる. 例えば, Kauffman らは分化前の初期細胞を上記ネットワークのダイナミックスで表し, アトラクターの種類を分化後の細胞の種類に対応させた [7]. Li らは細胞周期にかかわる遺伝子ネットワークのモデルにおいて, 非常に大きなベシシをもつ固定点が存在し, その固定点への遷移過程は細胞周期の各過程における遺伝子の発現パターンに対応することを発見している [8]. ただし, Kauffman らのネットワークは自己制御因子は存在しない (自己ループは存在しない) が, Li らのモデルでは, 自己ループが存在しアトラクターへ大きな影響を与えている.

本研究では, Li らと同じ Yeast 菌の遺伝子制御のネットワークモデルを用いて, 大きなベシシをもつ固定点と自己ループの存在との関係を明らかにする.

2 モデル

制御因子を表すノード i の状態を S_i は, $\{0, 1\}$ の二値をとる. 他のノード $j (j \neq i)$ からの影響を $A_i = \sum_{j(i \neq j)}^N a_{ij} S_j$ とし, 自己ループのないノード ($a_{ii} = 0$) は次の閾値型のダイナミックスに従うとする.

$$S_i(t+1) = \begin{cases} 0 & (A_i(t) < 0) \\ 1 & (A_i(t) > 0) \\ S_i(t) & (A_i(t) = 0). \end{cases} \quad (1)$$

ここで, a_{ij} はノード i とノード j の隣接行列を表し, j が i を活性化する場合は $a_{ij} = +1$, j が i を抑制する場合は $a_{ij} = -1$ とする. また, $A_i(t) = 0$ の場合に自己ループが非活性的に働く場合には, 隣接行列の対角要素を $a_{ii} = -1$ とする. これはタンパク質が分解される効果を表しており, 単純な抑制効果と区別し「退化 (degeneration)」と呼ばれている.

$$S_i(t+1) = \begin{cases} 0 & (A_i(t) = 0, a_{ii} = -1) \\ 1 & (A_i(t) = 0, a_{ii} = +1). \end{cases} \quad (2)$$

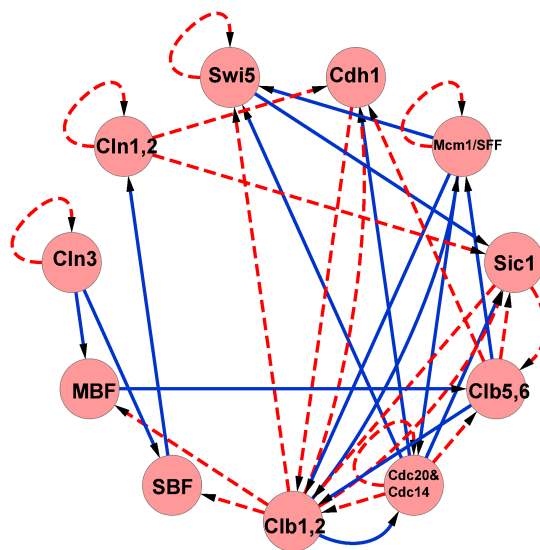


図 1: Yeast 菌の細胞周期に関わる遺伝子制御ネットワーク [8]. 各点は遺伝子制御に関わるたんぱく質（サイクリンや転写因子）を表す。それぞれの点を繋ぐ辺のうち実線は活性制御の効果を表し、点線は抑制制御の効果を表す。また、自己ループは外部入力が無い場合にタンパク質が分解される効果（ユビキチン-プロテアソーム系）を表している。

Li らの Yeast 菌の細胞周期ネットワークモデル ($G^{(0)}$ とする) は、存在する自己ループの全てが $a_{ii} = -1$ である特別なものである。図 1 に示すように、各制御因子は番号付けられた各ノード ($i = 1, 2, \dots, 11$) で表され、活性効果 ($a_{ij} = +1$) と抑制効果 ($a_{ij} = -1$) はノード間の色付き矢印で示してある。Cln3, Cln1-2, Swi5, Cbe/Cdc14, Mcm1/SFF の 5 個のノードに退化自己ループがある。この場合、全状態数は、 $W = 2^{11} = 2048$ であり、7 つのアトラクターが存在し全て点アトラクターである。これを $\mathbf{A}^{(0)} = \{A_1^{(0)}, A_2^{(0)}, A_3^{(0)}, A_4^{(0)}, A_5^{(0)}, A_6^{(0)}, A_7^{(0)}\}$ と番号を付けて表すことにする。この中でもっとも大きなベシンをもつ点アトラクターの状態は $A_1^{(0)} = 00001000100 = 68$ である。最後の数字は 10 進数でのもの。Li らの研究により次のことが知られている。(i) 最も大きいベシンをもつアトラクター $A_1^{(0)} = 68$ は細胞周期の中の定常的な G_1 状態に対応する。(ii) 同サイズのランダムネットワークを作成したときには非常に大きなベシンを持つ $A_1^{(0)}$ に対応するようなアトラクターは存在しない。(iii) $A_1^{(0)}$ へ到達するまでの軌跡の一つが生物学的な細胞周期の軌跡と一致する。(iv) $A_1^{(0)}$ へ至る生物学的な細胞周期に対応する軌跡は振動に対して安定である。

これらの結果は、すべての自己ループが退化自己ループのみであることと、アトラクターが全て周期 1 の点アトラクターのみであることに起因する可能性がある。ただし、一般にどんなに大きなネットワークであってもすべての自己ループが退化自己ループのみであるならば、リミットサイクルのようなアトラクターは存在せず点アトラクターのみが存在するか否かについてはまだ明らかにされていない。

3 数値計算結果

退化自己ループの存在がネットワークのアトラクターに与える効果を調べる。そのため、 $G^{(0)}$ から k 番目のノードの退化自己ループを除去したネットワーク、活性自己ループを付加したネットワークを、それぞれ $G^{(-k)}$, $G^{(+k)}$ と現わすことにする。それらのアトラクターをそれぞれ、 $\mathbf{A}^{(-k)} = \{A_1^{(-k)}, A_2^{(-k)}, \dots, A_{n-k}^{(-k)}\}$, $\mathbf{A}^{(+k)} = \{A_1^{(+k)}, A_2^{(+k)}, \dots, A_{n+k}^{(+k)}\}$, などと表示する。(アトラクターの数を n_{-k} , n_{+k} とした。)

	Cln3	MBF	SBF	Cln1	Cdh1	Swi5	Cdc20	Cib5	Sic1	Cib1	Mcm1	
node No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	@			@		@	@				@	ベインシ
$A_1^{(0)}$	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1764
$A_2^{(0)}$	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	151
$A_3^{(0)}$	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	109
$A_4^{(0)}$	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	9
$A_5^{(0)}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
$A_6^{(0)}$	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	7
$A_7^{(0)}$	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

表 1: オリジナルの遺伝子制御ネットワークに存在する 7 個のアトラクター (全て点アトラクターである). 2 行目は@がある場合退化自己ループが存在することを表している. それぞれのアトラクターは, 10 進法表示で, $A_1^{(0)} = 68$, $A_2^{(0)} = 384$, $A_3^{(0)} = 580$, $A_4^{(0)} = 4$, $A_5^{(0)} = 0$, $A_6^{(0)} = 516$, $A_7^{(0)} = 64$ である. Cln1 は Cln1, 2 を, Cib5 は Cib5, 6 を, Cib1 は Cib1, 2 を現わすものとする.

3.1 退化自己ループを除去した場合

オリジナルのネットワーク図 1 には Cln3, Cln1-2, Swi5, Cbc20/Cdc14, Mcm1/SFF の 5 つの制御因子に退化自己ループが含まれている. 一例として, Cln3 (node No.1) の退化自己ループを取り除いた遺伝子制御ネットワーク ($G^{(-1)}$) に存在する 11 個のアトラクター $\mathbf{A}^{(-1)}$ を, 表 2 に示す. オリジナルネットワーク $G^{(0)}$ のアトラクター (表 1) と比較する. $A_2^{(-1)} = A_1^{(0)}$, $A_3^{(-1)} = A_2^{(0)}$, $A_5^{(-1)} = A_3^{(0)}$, $A_8^{(-1)} = A_4^{(0)}$, $A_9^{(-1)} = A_5^{(0)}$, $A_{10}^{(-1)} = A_6^{(0)}$, $A_{11}^{(-1)} = A_7^{(0)}$ となっている. つまり, オリジナルネットワーク $G^{(0)}$ のアトラクター集合 $\mathbf{A}^{(0)}$ は $G^{(-1)}$ のアトラクター集合 $\mathbf{A}^{(-1)}$ の中に全て含まれている.

また, ベインシの変化に着目すると細胞周期の遺伝子発現状態に対応する最大アトラクター $A_1^{(0)}$ が退化自己ループ除去の大きな影響を受けベインシサイズが小さくなっている. $\mathbf{A}^{(0)}$ の他のアトラクターも其々ベインシサイズが小さくなる.

これらの結果は, 1 つノード (Cln3) が持つ特定の退化自己ループを除去した結果であるが, 他のノードの退化自己ループを除去した場合, 複数の退化自己ループを除去した場合についても同様の結果が得られる. 従って, 自己ループのタイプが退化自己ループのみで, アトラクターが点アトラクターのみの場合にもこれらの性質が存在すると推測される.

3.2 活性自己ループを付加した場合

オリジナルネットワーク G^0 に自己活性ループを付加し, 自己退化ループと自己活性ループが混在するネットワークでは, 一般に点アトラクターのみならず, 他のタイプの周期アトラクターが存在する. 一例として, Cib5 (node No.8) に活性自己ループを付加したネットワーク $G^{(+8)}$ のアトラクター $\mathbf{A}^{(+8)}$ を表 3 に示す. $A_1^{(+8)} = A_1^{(0)}$, $A_5^{(+8)} = A_4^{(0)}$ は, G^0 に存在するものであるが, 周期 2 のアトラクター $A_2^{(+8)}$, $A_3^{(+8)}$, $A_4^{(+8)}$ が新たに出現している. また, G^0 の多くのアトラクターは消えたが, ベインシの一番大きなアトラクターは存続している. これらの特徴は, 他のノードに自己活性ループを付加しても生じるものである.

4 まとめ

本研究では Yeast 菌の細胞周期に関わる遺伝子制御ネットワークモデルを用いて, 大きなベインシを持つ点アトラクターと退化自己ループの存在との関係を明らかにするため, 退化自己ループを除去したネッ

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
				0		0	0				0	ベイシン
$A_1^{(-1)}$	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	888
$A_2^{(-1)}$	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	856
$A_3^{(-1)}$	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	87
$A_4^{(-1)}$	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	61
$A_5^{(-1)}$	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	57
$A_6^{(-1)}$	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	52
$A_7^{(-1)}$	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	23
$A_8^{(-1)}$	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	9
$A_9^{(-1)}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
$A_{10}^{(-1)}$	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	7
$A_{11}^{(-1)}$	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

表 2: Cln3 (node No.1) の退化自己ループを取り除いた遺伝子制御ネットワーク $G^{(-1)}$ に存在する 11 個のアトラクター (全て点アトラクターである). それぞれのアトラクターは, 10 進法表示で, $A_1^{(-1)} = 1979$, $A_2^{(-1)} = 68$, $A_3^{(-1)} = 384$, $A_4^{(-1)} = 1459$, $A_5^{(-1)} = 580$, $A_6^{(-1)} = 1595$, $A_7^{(-1)} = 1971$, $A_8^{(-1)} = 4$, $A_9^{(-1)} = 0$, $A_{10}^{(-1)} = 516$, $A_{11}^{(-1)} = 64$ である.

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
	0			0		0	0	+			0	ベイシン
$A_1^{(+8)}$	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1897
$A_2^{(+8)}$ (周期 2)	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	110
	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	
$A_3^{(+8)}$ (周期 2)	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	25
	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	
$A_4^{(+8)}$ (周期 2)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	9
	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	
$A_5^{(+8)}$	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	7

表 3: Clb5 (node No.8) に活性自己ループを付け加えた遺伝子制御ネットワーク $G^{(+8)}$ に存在する 5 個のアトラクター. $A_2^{(+8)}$, $A_3^{(+8)}$, $A_4^{(+8)}$ の 3 つのアトラクターは 2 周期である. 10 進法表示で, $A_1^{(+8)} = 59$, $A_2^{(+8)} = (933, 956)$, $A_3^{(+8)} = (613, 633)$, $A_4^{(+8)} = (549, 572)$, $A_5^{(+8)} = 4$ である.

トワークと活性自己ループを付加したネットワークを作成し自己ループの除去および付加がアトラクターへ与える影響を調べた。

退化自己ループを除去したネットワークの場合は、自己ループの効果が全て抑制のため、点アトラクターしか現れず、そのなかにオリジナルネットワーク $G^{(0)}$ の全てのアトラクターが含まれた。また、自己退化ループと自己活性ループが混在した場合には、点アトラクター以外の周期を持つアトラクターが出現し $G^{(0)}$ の多くのアトラクターが出現しないが、最も大きなアトラクターのベシンサイズのアトラクターは安定であった。

具体的な生物系のネットワークのダイナミックスにおいて、アトラクターの分岐構造に対する自己ループのはたす役割を研究していく予定である。

参考文献

- [1] Ronaghi et al., Improved performance of Pyrosequencing using single-stranded DNA-binding protein. *Analytical Biochemistry* 286: 282 (2000).
- [2] Heladia Salgado et al., RegulonDB v8.0: omics data sets, evolutionary conservation, regulatory phrases, cross-validated gold standards and more, *Nucl. Acids Res.* 41 (D1):D203-D213 (2003).
- [3] B. Han and Jin Wang, Quantifying Robustness and Dissipation Cost of Yeast Cell Cycle Network: The Funneled Energy Landscape Perspectives, *Biophys J.* 92:3755-63 (2007).
- [4] A. Ferhat et al., Scalable Steady State Analysis of Boolean Biological Regulatory Networks, *PLoS ONE* 12, e7992 (2009)
- [5] X.Huang et al., Boolean genetic network model for the control of *C. elegans* early embryonic cell cycles, *BioMedical Engineering OnLine* 12(Suppl 1) S1 (2013).
- [6] V. Tran et al., On the underlying assumptions of threshold Boolean networks as a model for genetic regulatory network behavior *Frontiers in Genetics, Bioinformatics and Computational Biology*, 4 Article263 (2003).
- [7] S.A. Kauffman, Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets, *J. Theor. Biol.* 22: 437-67 (1969).
- [8] F. Li et al., The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 4781-6 (2004).