

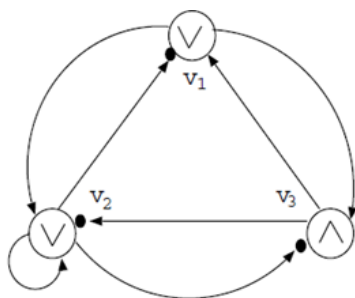
ブーリアンモデルによる遺伝子制御ネットワークの解析

Analysis of gene regulatory network on Boolean model

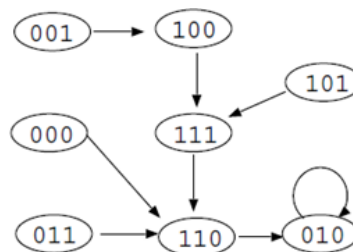
化学研究所 数理生物情報研究領域 田村武幸

背景と目的

生命活動は膨大な数の遺伝子が、細胞内で互いに複雑に制御しあうことによって維持されている。ヒトの場合には2万数千個の遺伝子が存在するが、ある遺伝子 A は別の遺伝子 B の働きを促進したり、逆に A が C の働きを抑制したりすることが知られている。DNA に記述された遺伝子の持つ情報は、RNA によって読み取られた後(転写)、翻訳されてタンパク質が生成されて機能する。ある遺伝子がどの程度働いているかは、対応するタンパク質の量(発現量)により計測される。近年、DNA マイクロアレイの技術により、各遺伝子の発現量が網羅的に測定できるようになり、遺伝子間の制御関係を数理的に表現したネットワークが得られるようになってきた。それに伴い、遺伝子制御ネットワークを数理的に解析する手法の開発が要請されている。遺伝子制御ネットワークの数理モデルとしては、ブーリアンネットワーク (BN)、ベイジアンネットワーク、微分方程式系が多く研究されている。各モデルはそれぞれ一長一短あるものの、BN は離散的な決定性の数理モデルであり、遺伝子制御の因果関係を簡潔な知識として表現するためには最適である。



ブーリアンネットワーク (BN)



状態遷移図

BN において各ノードは遺伝子に対応し、**活性化していれば1、活性化していなければ0**が割り当てられる。時刻 $t+1$ におけるノード v の値は、時刻 t における v の親ノードの値から **ブール関数で表現された制御関数**を用いて計算される。上左図は BN の例であり、 $\wedge$ は AND、 $\vee$ は OR、 $\bullet$ は否定を表す。例えば時刻 t において、 $(v_1, v_2, v_3) = (0, 0, 1)$ が割り当てられたとすると、時刻 $t+1$ における各ノードの値は、 $(v_1, v_2, v_3) = (1, 0, 0)$ となる。BN の各ノードの値の

遷移は、上右図のような**状態遷移図**で表現される。よって、以後 $(1,0,0) \rightarrow (1,1,1) \rightarrow (1,1,0) \rightarrow (0,1,0)$ と遷移し、いったん $(0,1,0)$ となった後は $(0,1,0)$ から動かなくなる。この $(0,1,0)$ のように、状態遷移図において自己ループが形成される状態を(周期 1 の) **定常状態**という。また状態遷移図の中に長さ 2 以上の閉路が存在するとき、**周期的定常状態**が存在するという。

検討内容

BN のノードのうち、いくつかのノードを外部からコントロール可能であると仮定する(これらを外部ノードと呼ぶ)。外部ノードに適切な値を割り当てることにより、BN を望ましい状態へ導く問題を BN の制御問題という。本研究課題では、同じノード(遺伝子)を持つが制御関係が異なる 2 つの BN を制御する問題を扱う。例えば 1 つの BN は正常な細胞の遺伝子制御ネットワークに対応し、もう 1 つの BN は癌細胞の BN に対応する。両者とも同じ遺伝子集合を持つが、制御関係は異なる。

結果

上記の複数の BN を制御する問題を整数計画問題で定式化し、最適な制御方法を計算する問題のシミュレーションを本スーパーコンピュータシステムで行った。結果として我々の開発した手法は、複数の BN を高速かつ高精度に制御できる事が検証された。研究成果は 2014 年 1 月に上海で開催された APBC2014 で発表された。