

# 人工化学による遺伝子制御ネットワークのモデル化

後藤 友亮<sup>†1</sup> 富永 和人<sup>†2</sup>

未知の遺伝子を推定するための様々なモデル化手法が提案されてきた。本研究では人工化学を用いて遺伝子制御ネットワークをモデル化する。酵母の細胞周期の遺伝子制御ネットワークにおける制御関係の一部を人工化学によってモデル化した。そして仮の係数を与えてシミュレーションを行った。

## Modeling of Gene Regulatory Networks by an Artificial Chemistry

YUSUKE GOTOH <sup>†1</sup> and KAZUTO TOMINAGA <sup>†2</sup>

Various models have been proposed to predict the functions of unknown genes. In the present study, we make an attempt to apply our artificial chemistry to the problem; we build a simple model that corresponds to a part of gene regulatory network of the yeast cell cycle using the artificial chemistry, and perform simulation with provisional parameters.

### 1. はじめに

近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩により、様々な生物の遺伝子の塩基配列が決定されるようになった。このため、それらの配列から遺伝子の機能を知るための研究に注目が集まっている。遺伝子は互いにその発現を制御し合っている。この関係をネットワークと見なしたものを一般に遺伝子制御ネットワーク（以下 GRN）と呼ぶ。GRN を用い、遺伝子の機能を推定するための様々な手法が提案されてきた<sup>1)</sup>。

<sup>†1</sup> 東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科

Graduate School of Bionics, Computer and Media Sciences, Tokyo University of Technology

<sup>†2</sup> 東京工科大学 コンピュータサイエンス学部

School of Computer Science, Tokyo University of Technology

本研究では人工化学という形式を用いて GRN のモデル化を行う。人工化学は化学反応系を抽象的に表現する。GRN は化学反応に基づいているので、人工化学は GRN のモデル化に適していると考え、本研究ではそのような人工化学の応用の可能性とその利益について調べる。

### 2. 遺伝子制御ネットワーク

生体内では、タンパク質を適切に作り出すように遺伝子同士が発現を制御し合っている。この仕組みをネットワークと見なしたものを GRN と呼ぶ。タンパク質の一種には遺伝子の発現を制御するものがある。それを転写因子と呼ぶ。

### 3. 我々の提案する人工化学

人工化学は化学反応系を抽象的に表現する形式であり、我々は文字列のパターンマッチと組み換えに基づく人工化学を提案している<sup>2)</sup>。この人工化学では原子を原体、分子を分体、化学反応式を組み換え規則と呼ぶ。分体の多重集合と組み換え規則の集合の組みを人工化学系と呼ぶ。

人工化学を動作させるソフトウェアが人工化学シミュレータである。我々は独自のシミュレータを開発してきた。

### 4. 遺伝子制御ネットワークのモデル化

遺伝子とその制御関係を人工化学によって記述することで GRN をモデル化する。このモデルは人工化学シミュレータで実行できる。図 1 は人工化学によって DNA を模式的に表した一例である。Ecb が制御配列、Tata が TATA box、X が特に役割を持たない配列を表しており、それ以降の Gcln3 と Gswi4 がタンパク質をコードしている遺伝子を表している。出芽酵母の細胞周期の遺伝子制御経路<sup>\*1</sup>をもとに人工化学によって GRN の構築を試みた。図 2 にその制御関係の一部を示す。Swi4 遺伝子から発現した Swi4 は Swi6 と結合して SBF という複合体を形成する。同じく Cln3 遺伝子から発現した Cln3 は Cdc28 と複合体を形成し、SBF をリン酸化する。リン酸化された SBF は SCB という制御配列に結合し、Yox1 遺伝子と Mcm1 遺伝子を活性化する。発現した Mcm1 が ECB に結合すると Cln3 遺伝子と Swi4 遺伝子を活性化する。また、Yox1 もしくは Yhp1 が ECB に結合

\*1 <http://www.genome.jp/kegg/pathway/sce/sce041111.html>

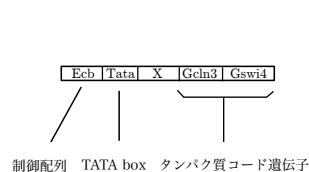


図 1 分体による DNA の表現

Fig. 1 DNA represented as virtual molecule

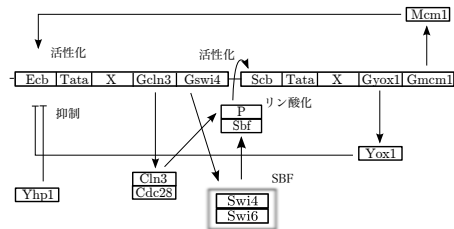


図 2 酵母の細胞周期の GRN の制御関係の一部

Fig. 2 A part of GRN of yeast

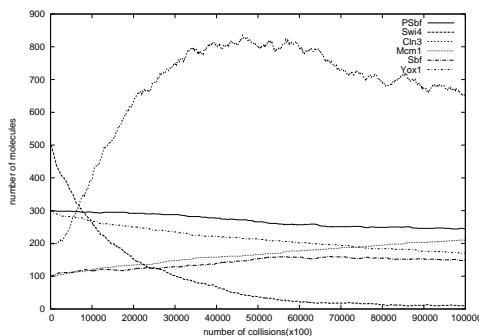


図 3 シミュレート結果

Fig. 3 Result of simulation

すると Cln3 遺伝子と Swi4 遺伝子の発現が抑制される。

## 5. 結 果

図 1 のように分体によって DNA を表現し、組み換え規則を用いて図 2 の制御関係を記述した。その記述を人工化学シミュレータに与えて実行した結果を図 3 に示す。横軸は 100 回ごとの反応試行回数、縦軸は分子の個数を表している。反応速度定数などは実験データなどとは無関係に設定した。

## 6. 議 論

図 3 の結果からそれぞれタンパク質を表した分体の量が一定の値に収束していることが

確認できた。これにより、人工化学を用いてある程度の GRN の表現ができることがわかったと考える。それぞれの制御関係が正しく表現できているかを確認する。まず Cln3 の分体の数が増加するごとに Swi4 の分体の数が減少している。これは図 2 の制御関係から見てわかるとおり、Cln3 の数が増加するに従って Cln3 と Cdc28 の複合体を表わす分体が増えるので PSbf の数は増加する。そして、Swi4 は SBF の複合体の一部なので分体の数は減少するはずである。これによりこの反応が矛盾せず表現できていることがわかる。しかし PSbf の数が減少している分だけ Sbf の数が増加していなければならないのにそうはなっていない。これには適切な組み換え規則が適用されていない可能性が考えられる。今後はパラメータや組み換え規則の調整などを行い、より GRN の表現に向けたものとしていく。

## 7. おわりに

人工化学を遺伝子制御ネットワークのモデル化に応用した。作成したモデルは論理モデルの一種であると考えられ、ベイジアンネットワーク<sup>3)</sup>の手法に似ている。ベイジアンネットワークと異なる点は、生体内の化学反応に近い形で記述できることである。我々の人工化学では 2 つの系の分体の多重集合同士および組み換え規則同士の和集合をとることでそれらの系を合成できる。よって GRN モデルを組み込んで、大規模で複雑な生体システムを構築するような応用が可能であろうと考える。今後の課題のひとつは、人工化学で構築したモデルを用いて未知の遺伝子の機能を推定する方法を考えることである。一般的に GRN の研究において、関連があると思われる遺伝子群の中から機能が未知の遺伝子を取り除き、その他の遺伝子の発現量の変化を観察することによって、取り除いた遺伝子の機能を推定する方法が用いられている。人工化学においてもこの推定方法を用いることができるかを現在検討している。

## 参 考 文 献

- 1) Schlitt, T. and Brazma, A.: Current approaches to gene regulatory network modeling, *BMC Bioinformatics* (2007).
- 2) Tominaga, K. and et al: An Approach to Constructing Qualitative Models in Computational Cell Biology Using an Artificial Chemistry Based on Pattern Matching and Recombination (2006).
- 3) Bolouri, H.: *Computational Modeling of Gene Regulatory Networks*, Imperial College Press (2008).