

H_018

時系列データからの植物遺伝子ネットワークのロバストな推定 A Robust Estimation for Plant Gene Network Based on Time-course Expression Profile

三井 重之† 昇 博也† 西林 双龍† 長村 吉晃†
Shigeyuki Mitsui Hiroya Noborri Soryu Nishibayashi Yoshiaki Nagamura

アントニオ パルタザール‡ 小松 節子§ 渡辺 克昭† 坂田 克己†
Baltazar A. Antonio Setsuko Komatsu Katsuaki Watanabe Katsumi Sakata

1. まえがき

我々は遺伝子発現の時系列データから遺伝子間相互作用を推定する方法を開発してきた。従来のシミュレーテッドアニーリングや遺伝的アルゴリズムに基づいたプログラム [1, 2] では、相互作用が解ける遺伝子数が 5 個程度に限られていた。これに対し、開発したプログラム MINOS (Mathematical Gene Interaction Network Optimization Software) によれば、100 個以上の遺伝子による相互作用をパソコンで容易に推定できる。この推定は、線形微分方程式モデルのみならず、より洗練された S システムモデルに基づいて行われる。また、データマイニングを併用して、1 万を超える遺伝子の発現時系列データから有意な遺伝子ネットワークを推定する統合解析スキーマを検討している。

本講演では、デモを交えて MINOS の特徴を述べると共に、双子葉および単子葉植物の遺伝子ネットワーク解析について報告する。

2. 遺伝子相互作用解析プログラム-MINOS

MINOS はソルバーとネットワーク描画の 2 つのモジュールから構成されている。ソルバーモジュールには様々なデータ型に対応した解析ソルバーが用意されている。Fig.1 にデータ型とソルバーとの対応を示す。S システム (Synergism and saturation system) は生化学の領域で度々用いられてきた数学モデルであり、式(1)のように 2 つのべき乗項からなる [3]。線形微分方程式モデルよりも系の挙動を詳細に表現できると考えられている。

$$\dot{x}_i = \alpha_i \prod_{j=1}^n x_j^{\alpha_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n x_j^{\beta_{ij}} \quad (1)$$

我々は、遺伝的アルゴリズムやシミュレーテッドアニーリングのような発見的解探索法に拠らない求解法 (段階的 最小 2 乗法) を開発し、プログラムに実装した。これにより線形微分方程式および S システムを効率的に解くことができるようになった。

ソルバーによる計算で得られたネットワークは 2 次元および 3 次元的に描画される。この時、ネットワークが見易くなるように自動的に最適化された描画が行われる。

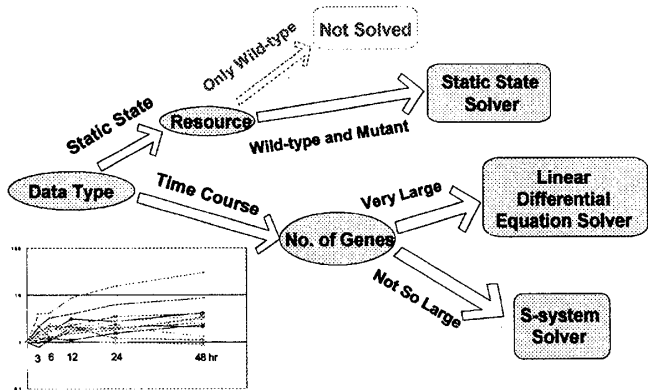


Fig.1 Data type and corresponding solver prepared by MINOS

3. 植物遺伝子ネットワークの解析

Fig.2 に示す解析フローに従って植物遺伝子の発現プロファイルを解析した。MINOS により遺伝子相互作用を解くのと同時に、公的データベースを利用した相同性検索を行い、遺伝子にアノテーション (注釈) を付けている。アノテーション情報は求めたネットワークの吟味に用いる。今回、環境応答の遺伝子発現プロファイルをモデルに解析法の評価およびチューニングを行っている。

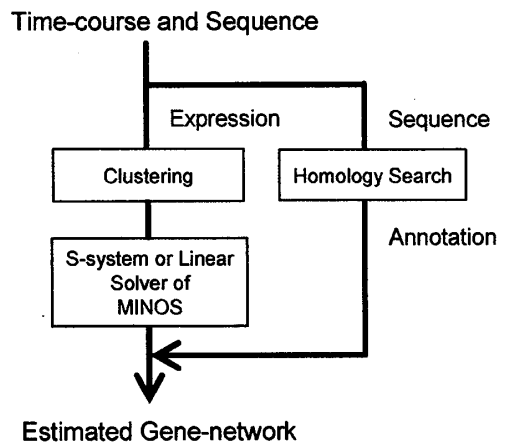


Fig2. Analysis flowchart for plant gene network

†三菱スペース・ソフトウェア (株)

‡ (独) 農業生物資源研究所

§ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構 作物研究所

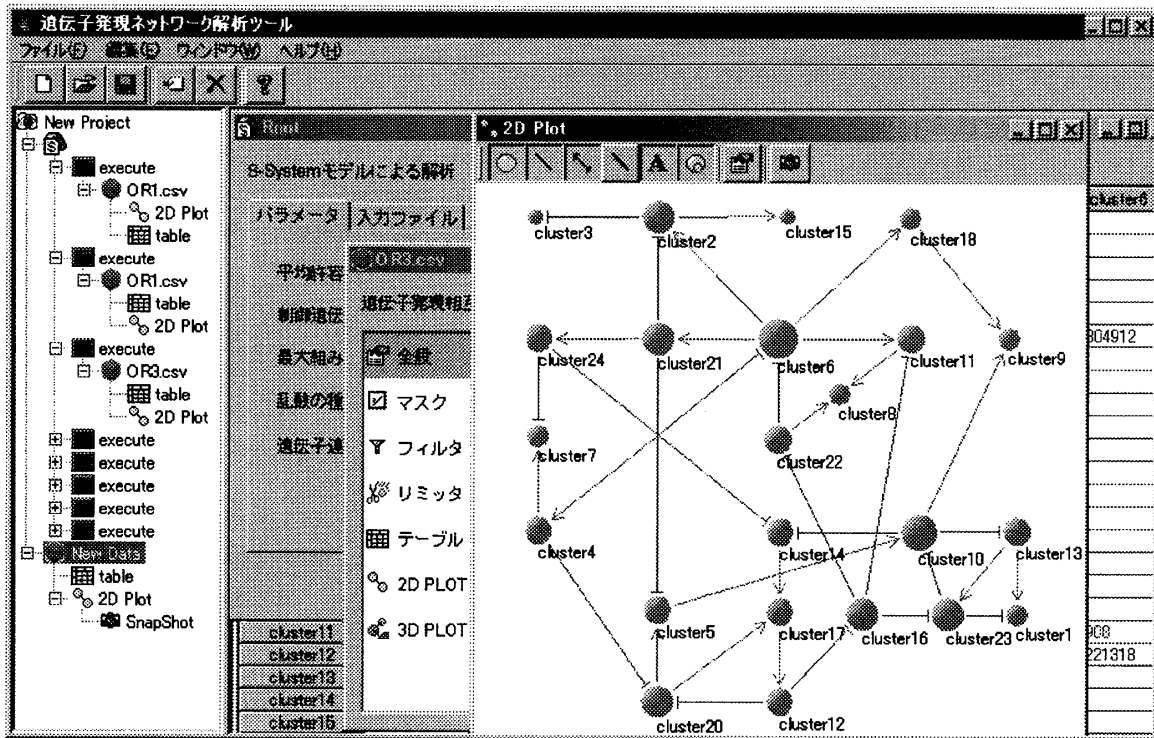


Fig.3 Example view of MINOS. The input and output data are stored in a project style.

(1) シロイヌナズナの解析

シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) はゲノム解析のモデル生物の一つとされている双子葉植物であり、遺伝子発現解析結果など多くのデータがインターネットで公開されている。シロイヌナズナの約 22,000 遺伝子が示す環境応答の発現プロファイルを解析したところ、数十個の遺伝子から構成されるネットワークが検出された。Fig.3 に示したネットワークは MINOS 実行時の表示例である。

(2) サトウキビの解析

サトウキビ (*Saccharum*) はイネ科の単子葉植物である。低温応答時の発現データ [4] について、MINOS によるネットワーク解析およびデータマイニングを行った。推定された低温応答モデルを Fig.4 に示す。ゲノム上で遺伝子近傍に存在し、転写制御に関わる共通の塩基配列 (cis-acting regulatory DNA element) に着目したところ、関連遺伝子は幾つかのグループに分けられた。MINOS によるネットワーク解析の結果、第一のグループと第二のグループ間に有意な遺伝子間相互作用が検出された。

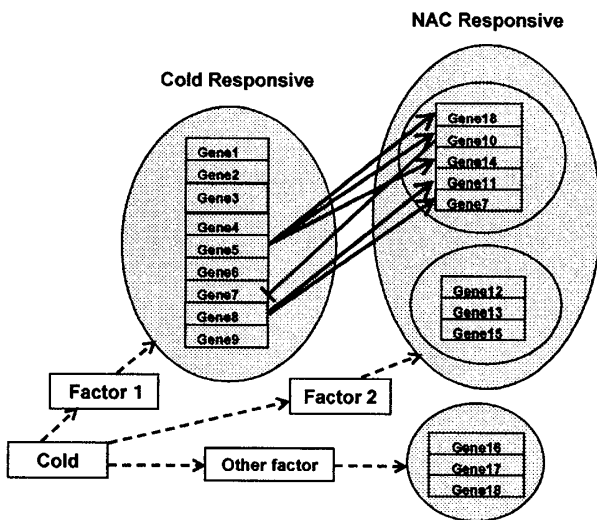


Fig.4 Estimated model

文献

[1] Tominaga D. *et al.*, Nonlinear numerical optimization technique based on a genetic algorithm for inverse problems: towards the inference of genetic networks. Proc. German Conference on Bioinformatics, 127-140, 1999
 [2] Voit E. O. and Almeida J., Dynamic profiling and canonical modeling: powerful partners in metabolic pathway identification. Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, The Netherlands, 2003
 [3] Savageau M. A., Biochemical systems analysis: A study of function and design in molecular biology. Addison-Wesley Pub. Co., 1976
 [4] Fabio T. S. *et al.*, RNA expression profiles and data mining of sugarcane response to low temperature. Plant Physiology, 132: 1811-1824, 2003