

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25730005

研究課題名(和文)ブーリアンモデルによる生体ネットワークの統合的な数理モデル化と解析

研究課題名(英文)Integrated mathematical model and analysis of Boolean biological network

研究代表者

田村 武幸(Tamura, Takeyuki)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：00437261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内には様々な化合物が存在し、互いに化学反応を繰り返すことにより生命活動が維持される。これらの化合物と反応の関係は代謝ネットワークにより表現される。ブーリアンモデルの代謝ネットワークでは各ノードに0か1が割り当てられる。0は化合物が生成不可能、あるいは反応が起こらないことを示し、1は化合物が生成可能、あるいは反応が起こることを示す。本研究では、最小数の反応を追加して目的の化合物を生成できるようにする問題や、一方のネットワークでは目的化合物を生成可能なままで、もう一方のネットワークでは生成不可能にする問題等に対し、数理的に解析し整数線形計画法に基づくアルゴリズムを開発した。

研究成果の概要(英文)：There are many chemical compounds in cells, and biological activities are maintained by many chemical reactions. Such relationships between chemical compounds and reactions are represented by metabolic networks. In Boolean metabolic networks, each node is assigned either 0 or 1. 0 means that the chemical compound is not producible or the chemical reaction does not take place. 1 means that the chemical compound is producible or the chemical reaction takes place. In this research, I mathematically analyzed and developed integer linear programming-based methods for the following problems. (1) the problem to find the minimum number of additional reactions so that the target compounds become producible (2) the problem to find the minimum number of common reactions whose knockouts result that the target compound is not producible in one network but producible in the other network.

研究分野：バイオインフォマティクスのアルゴリズム

キーワード：アルゴリズム 整数線形計画法 遺伝子制御ネットワーク 代謝ネットワーク ブーリアンモデル

1. 研究開始当初の背景

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。これらの制御関係は遺伝子制御ネットワークとして記述され、代表的な数理モデルの1つとしてブーリアンネットワーク(BN)が知られている。

遺伝子制御ネットワークの数理モデルとしては、ブーリアンモデルの他に、微分方程式によるモデル、ベイジアンネットワークによるモデルなどが知られている。微分方程式によるモデルは、ブーリアンモデルよりも詳細な表現が可能になるが、モデル化のために必要なパラメータ数も増加する。

またベイジアンネットワークは、決定性のブーリアンモデルとは異なり、確率的なプロセスを数理モデル化できる。各モデルはそれぞれ一長一短あるが、本研究では0と1によるスイッチ的な挙動を再現しやすいブーリアンモデルに焦点をしばり研究を行った。

一方で、生命を維持するために生体内で行われている化学反応と化合物の関係を、ネットワークで表現したものを代謝ネットワークという。代謝ネットワークは生物種ごとに異なるが、ほぼ全ての生物種に共通する部分もある。

例えば我々が米やパンを食べた時には小腸よりブドウ糖(グルコース)として吸収された後、ピルビン酸へと変換され、TCA回路でATPが産生されることによりエネルギーを得る(これを好気呼吸という)。一方で酸素を用いた呼吸を行わないような微生物では、ピルビン酸を乳酸に変換することより少量のエネルギーを得る(これを嫌気呼吸という)。

代謝ネットワークの数理モデルとしては、微分方程式によるモデル、代謝流束モデル、基準モードモデル、ブーリアンモデルなどがある。ゲノムスケールの代謝ネットワークの数理モデルとしては、代謝流束モデルが一般的であるが、本研究では条件分岐的なプロセスをより再現しやすいブーリアンモデルでの研究を行った。

2. 研究の目的

代謝ネットワークにおいてAとBという化合物から、CとDという化合物を生成する化学反応は、AとBが両方必要であるという観点からAND関数を用いて表現することができる。

一方で、反応1と反応2が同じ化合物を生成できると仮定すると、その化合物の存在条件は、反応1と反応2のどちらかあれば良いという観点より、OR関数で表現することができる。このように代謝ネットワークはAND関数とOR関数で表現されたブーリアンモデルで表現することができる。

我々はある仮想的な生物がブーリアンモデルの代謝ネットワークにおいて、自然状態では産生できない化合物を産生するために必要な、最小数の追加反応を求める問題の研究を行った。

この問題はNP完全問題と呼ばれる効率的に解くのが難しいクラスに属することを証明したうえで、我々はNP完全問題を解く計算手法である整数計画法を用いて、この問題を解く手法を開発した。

ブーリアンモデルの遺伝子制御ネットワークの定常状態を求める問題、制御する問題や補完する問題、またブーリアンモデルの代謝ネットワークを制御する様々な問題はNP困難であり、これらに対する高速アルゴリズムの開発や、様々な派生する問題の計算量解析とアルゴリズム開発が必要であった。

3. 研究の方法

ブーリアンモデルの代謝ネットワークでは各ノードに0か1が割り当てられる。0は化合物が生成不可能、あるいは反応が起こらないことを示し、1は化合物が生成可能、あるいは反応が起こることを示す。本研究では、最小数の反応を追加して目的の化合物を生成できるようにする問題や、一方のネットワークでは目的化合物を生成可能なままで、もう一方のネットワークでは生成不可能にする問題等に対し、数理的に解析しアルゴリズムを開発実装した。

線形計画問題は、与えられた変数の線形関数である目的関数を最大化あるいは最小化する。その際に、変数の線形の等式か不等式で制約式を表現する。線形計画問題は変数の数の多項式関数に比例する計算時間で効率よく解けることが知られている。

ところが線形計画問題において一部または全部の変数が整数でなければならないという制約を加えると、混合整数線形計画問題もしくは整数計画問題となりNP完全問題となる。ブーリアンモデルの代謝ネットワークに対する種々の最適化問題は、整数計画問題で定式化できる。

整数計画問題の計算時間は、変数の数の指数

関数に比例するとされているので、当該最適化問題を整数計画問題に定式化するには、変数の数をできるだけ少なくすることにより、計算時間を短縮できる。

本研究では、ブーリアンモデルの遺伝子制御ネットワークや代謝ネットワークに関する種々の最適化問題を、できるだけ少ない変数の数で整数計画問題として定式化するために、時間の概念とフィードバック頂点集合に基づく手法を開発した。これにより従来はゲノムスケールのネットワークに対しては現実的な計算時間で解を得られなかった問題を、効率よく解ける手法の開発を目指した。

ゲノムスケールの遺伝子制御ネットワークや代謝ネットワークでは、ノード数が数千になることが多く、近年のコンピュータであればアルゴリズムを工夫すれば NP 完全問題でも効率よく解ける場合がある。

4. 研究成果

2つの異なる代謝ネットワークにおいて、ひとつのネットワークの標的化合物は生成不可能になるものの、もうひとつのネットワークの標的化合物は生成可能なままの状態にするための最小数の代謝関連遺伝子の破壊方法を計算する問題の研究を行った。

この問題をブーリアンモデルと基準モードを用いて数理モデル化し、NP 完全性を証明したうえで、整数計画法に基づく手法の開発を行った。また善玉菌と悪玉菌の代謝ネットワークのデータを用いてコンピュータ実験を行い、提案手法がゲノムスケールの代謝ネットワークに対しても有効に機能することを示した。また研究成果を Journal of Computational Biology 誌から出版した。

代謝ネットワークの修正の計算方法に関する解説論文を執筆した。この解説論文においては、最小反応カット問題を代謝流束モデル、基本モード、ブーリアンモデルで定式化する手法について解説した。またブーリアンモデルの代謝ネットワークの最小修正問題に対して NP 完全性を証明し、整数線形計画法に基づく手法を開発、実装して微生物のデータに対して適用し、GIW2015 で口頭発表した。

またブーリアンモデルの遺伝子制御ネットワークに関する研究として、与えられた定常状態に関する情報から、元の遺伝子制御ネットワークを推定したり、条件を満たすように最小の修正を加える問題の計算複雑さを解析して、IEICE 誌に掲載された。

また複数のブーリアンモデルの遺伝子制御ネットワークの制御手法を計算する整数線形計画法に基づく手法を開発し、BMC Systems

Biology 誌に掲載された。また木幅の制限された AND/OR ブーリアンネットワークの定常状態を計算する固定パラメータアルゴリズムを開発し、IEICE に掲載された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

[1] Takeyuki Tamura, Wei Lu, and Tatsuya Akutsu, Computational Methods for Modification of Metabolic Networks (invited mini review paper), Computational and Structural Biotechnology Journal, Volume 13, 376-381, 2015.

[2] Wei Lu, Takeyuki Tamura, Jiangning Song, and Tatsuya Akutsu, Computing smallest intervention strategies for multiple metabolic networks in a Boolean model, Journal of Computational Biology, 22(2), 85-110, 2015.

[3] Chia-Jung Chang, Takeyuki Tamura, Kun-Mao Chao and Tatsuya Akutsu, A fixed-parameter algorithm for detecting a singleton attractor in an AND/OR Boolean network with bounded treewidth, IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, E98-A(1), 384-390, 2015.

[4] Wei Lu, Takeyuki Tamura, Jiangning Song, and Tatsuya Akutsu, Integer Programming based Method for Designing Synthetic Metabolic Networks by Minimum Reaction Insertion in a Boolean Model, PLoS ONE 9(3): e92637.doi:10.1371/journal.pone.0092637, 2014.

[5] Yushan Qiu, Takeyuki Tamura, Wai-Ki Ching, and Tatsuya Akutsu, On control of singleton attractors in multiple Boolean networks: integer programming-based method, BMC Systems Biology, 8 (Suppl for APBC2014):S1:S7, 2014.

[6] Hao Jiang, Takeyuki Tamura, Wai-Ki Ching and Tatsuya Akutsu, On the complexity of inference and completion of Boolean networks from given singleton attractors, IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, Vol.E96-A, No.11, pp. 2265-2274,

2013.

〔学会発表〕(計 7 件)

[1] Takeyuki Tamura, 2016 Biotech and Pharmaceutical Service Platform - Biological Network Analysis Conference Computing Minimum Reaction in a Boolean Metabolic Network" Nov. 4, 2016, National Chiao Tung University

[2] Takeyuki Tamura, Chun-Yu Lin, Jinn-Moon Yang and Tatsuya Akutsu, Finding influential genes using gene expression data and Boolean models of metabolic networks, Proc. IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE 2016), 57-63, 2016.

[3] Takeyuki Tamura, Wei Lu, Atsuhiko Takasu, Tatsuya Akutsu, Integer Programming-based Method for Designing Synthetic Metabolic Networks by Minimum Reaction Insertion in a Boolean Model 2015 情報処理学会バイオ情報学研究会 (横浜, 2015/9/12)

[4] Takeyuki Tamura, Wei Lu, Atsuhiko Takasu, Tatsuya Akutsu, Computing Minimum Reaction Modifications in a Boolean Metabolic Network, GIW/InCoB2015 (東京 2015/9/9-11).

[5] 田村武幸, 平成26年度 JSBi 生命システム理論研究会 ~ 細胞状態の理論的解明に向けて ~ ショートトーク「遺伝子の破壊と導入による代謝への影響予測の数理モデル」 2014年11月18日 京都大学 iPS 細胞研究所

[6] Tatsuya Akutsu, Jesper Jansson, Atsuhiko Takasu, Takeyuki Tamura, On the parameterized complexity of associative and commutative unification, 9th International Symposium on Parameterized and Exact Computation (IPEC 2014).

[7] Tatsuya Akutsu, Takeyuki Tamura, Avraham A. Melkman and Atsuhiko Takasu, On the complexity of finding a largest common subtree of bounded degree, Proc. 19th Int. Symp. Fundamentals of Computation Theory (FCT 2013), Lecture Notes in Bioinformatics 8070, 4-15, 2013.

〔その他〕

ホームページ

<http://sunflower.kuicr.kyoto-u.ac.jp/~tamura/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

田村 武幸 (TAMURA, Takeyuki)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号: 00437261