

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700017

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文)Analysis of gene regulatory networks in Boolean models

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) 1,500,000円、(間接経費) 450,000円

研究成果の概要(和文)：ブーリアンネットワーク(BN)は、細胞内での遺伝子の制御関係を記述するための離散的な数理モデルのひとつである。BNの定常状態を求める問題やBNを制御する問題はNP困難であることが知られているが、近年のコンピュータの高性能化により中規模のBNであれば厳密アルゴリズムや整数計画法を用いて解ける場合がある。本研究課題では、AND/OR BNの周期が2の定常状態を見つける厳密アルゴリズムを開発し、周期が1のBNの定常状態を見つける問題や、BNを目的状態へ導く問題、定常状態を制御する問題に対する整数計画法に基づく手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：The Boolean network (BN) is a discrete mathematical model for describing regulatory relationship of genes in cells. Although problems for finding stable states of BNs and control strategies are known to be NP-hard, they are often solvable for middle size networks due to recent high performance computing via exact algorithms and/or integer programming-based methods. In this research, exact algorithms for finding attractors of period 2 were developed. Furthermore, integer programming-based methods were developed for problems for finding singleton attractors, control of BNs, and control of attractors.

研究分野：情報学基礎

科研費の分科・細目：組み合わせ最適化

キーワード：遺伝子制御ネットワーク ブーリアンモデル 定常状態 アルゴリズム 数理モデル

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。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RNAやタンパク質の量(**発現量**)により計測される。

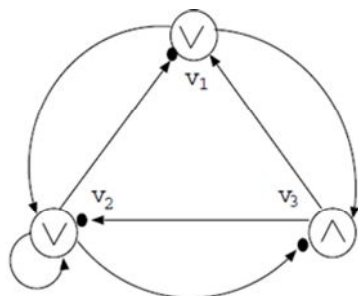
研究開始当初、**マイクロアレイ**の技術により、各遺伝子の発現量が網羅的に測定できるようになり、遺伝子間の制御関係を数理的に表現したネットワークが得られるようになってきていた。それに伴い、**遺伝子制御ネットワーク**の数理モデルを効率的に解析する手法の開発が要請されていた。

2. 研究の目的

遺伝子制御ネットワークの数理モデルとしては、**ブ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が、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のに適している。ブリアンモデルを用いて遺伝子制御ネットワークを数理モデル化すると、その定常状態を求める問題や制御する問題をはNP困難なので、それらを高速に効率よく解くためのアルゴリズム開発が本研究の主な目的であった。

3. 研究方法

BNにおいて各ノードは遺伝子に対応し、**発現していれば1、発現していなければ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。



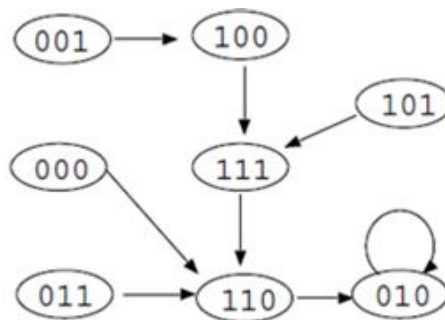
ブリアンネットワーク

$$v_1(t+1) = \overline{v_2(t)} \vee v_3(t)$$

$$v_2(t+1) = v_1(t) \vee v_2(t) \vee \overline{v_3(t)}$$

$$v_3(t+1) = v_1(t) \wedge \overline{v_2(t)}$$

制御関数



状態遷移図

例えば左図のBNに対し時刻 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、上図の**制御関数**により計算されるので、 $(v_1, v_2, v_3) = (1, 0, 0)$ となる。

BNの各ノードの値の遷移は、上図のような**状態遷移図**で表現される。よって、以後 $(1, 0, 0)$ $(1, 1, 1)$ $(1, 1, 0)$ $(0, 1, 0)$ 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**定常状態**という。

また状態遷移図の中に長さが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。本研究では与えられたBNの定常状態を求める問題や、制御する問題に対する厳密アルゴリズムや整数計画法を用いる方法の開発を行った。

4. 研究成果

雑誌論文[6]において、周期が2の定常状態を求める問題に対し、ブール関数が正リテラルからなる n 個のOR関数で構成されている場合に多項式時間で動作するアルゴリズムを開発した。また、ブール関数がAND/OR関数に限定されている時に、周期が2の定常状態を $O(1.985^n)$ 時間で見つけるアルゴリズムを開発した。さらにBNが木幅 w で、ブール関数が nested canalyzing である時に、周期が固定長の周期的定常状態を $O(n^{2p(w+1)} \text{poly}(n))$ 時間で見つけるアルゴリズム

ムを開発した。

また雑誌論文[7]において、ブール関数が sign-definite な BN が、有向否定閉路を持たなければ、強連結でなくても定常状態を多項式時間で見つけることができるアルゴリズムを開発した。また BN が positive である時、ソース強連結成分があれば、周期が 2 の周期的定常状態を多項式時間で見つけることができるアルゴリズムを開発した。

さらに雑誌論文[4]において、周期 1 の定常状態を求める問題、BN を目的状態へと導く問題、定常状態を制御する問題に対する整数計画法に基づく手法を開発した。また定常状態の制御は Σ_2^P 困難であることを示した。

また雑誌論文[3]において、当初の研究計画とは少し異なるが、微分方程式で数理モデル化した遺伝子制御ネットワークに対し、観測されたデータに最も準ずるように、最小数の枝の追加と削除を行う問題を解析した。この問題に対し、動的計画法と最小二乗法に基づいて、ネットワークの次数が定数であれば多項式時間で動作するアルゴリズムを開発した。

さらにネットワークの類似性判定に関する研究として、雑誌論文[5]において無順序木の編集距離をクリーク問題に帰着して動的計画法で解く手法や、雑誌論文[1]において次数に制限のある外平面グラフの最大共通部分グラフを見つける多項式時間アルゴリズムを開発した。また同様の問題が次数に制限のある部分 k-木に対しては NP 困難になることを証明した。

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 7 件)

[1] Tatsuya Akutsu and Takeyuki Tamura, A polynomial-time algorithm for computing the maximum common connected edge subgraph of outerplanar graphs of bounded degree (Preliminary version has appeared in MFCS 2012), Algorithms, Vol.6, pp.119-135, 2013.
(doi:10.3390/a6010119)

[2] Xi Chen, Tatsuya Akutsu, Takeyuki Tamura and Wai-Ki Ching, Finding optimal control policy in probabilistic Boolean networks with hard constraints by using integer programming and dynamic programming (Preliminary version has appeared in BIBM 2010), International Journal of Data Mining and Bioinformatics,

Vol.7, No.3, pp.321-343, 2013.
(Doi: 10.1504/IJDMB.2013.053306)

[3] Natsu Nakajima, Takeyuki Tamura, Yoshihiro Yamanishi, Katsuhisa Horimoto and Tatsuya Akutsu, Network completion using dynamic programming and least-squares fitting, The Scientific World Journal, Volume 2012, Article ID 957620, 8 pages, 2012.
(doi:10.1100/2012/957620)

[4] Tatsuya Akutsu, Yang Zhao, Morihiro Hayashida and Takeyuki Tamura, Integer programming-based approach to attractor detection and control of Boolean networks (Preliminary version has appeared in CDC/CCC 2009), IEICE Transactions on Information and Systems, Vol.E95-D, No.12, pp.2960-2970, 2012.
(doi: 10.1587/transinf.E95.D.2960)

[5] Tomoya Mori, Takeyuki Tamura, Daiji Fukagawa, Atsuhiko Takasu, Etsuji Tomita and Tatsuya Akutsu, A clique-based method using dynamic programming for computing edit distance between unordered trees, Journal of Computational Biology, 19(10): 1089-1104, 2012.
(doi:10.1089/cmb.2012.0133)

[6] Tatsuya Akutsu, Sven Kosub, Avraham A. Melkman and Takeyuki Tamura, Finding a periodic attractor of a Boolean network, IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, Vol. 9, pp.1410--1421, 2012.
(doi: 10.1109/TCBB.2012.87)

[7] Tatsuya Akutsu, Avraham A. Melkman and Takeyuki Tamura, Singleton and 2-periodic attractors of sign-definite Boolean networks, Information Processing Letters, Vol.112, Issues 1-2, pp.35--38, 2012.
(doi:10.1016/j.ipl.2011.10.002)

[学会発表](計 3 件)

[1] Tatsuya Akutsu and Takeyuki Tamura, On the complexity of the maximum common subgraph problem for partial k-trees of bounded degree, Proc. 23rd International Symposium on Algorithms and Computation (ISAAC 2012), pp.146--155, 2012.
(台湾台北市: 2012年12月19日)

[2] Tatsuya Akutsu and Takeyuki Tamura, A polynomial-time algorithm for computing the maximum common subgraph of outerplanar graphs of bounded degree, Proc. 37th

International Symposium on Mathematical Foundations of Computer Science (MFCS 2012), pp.76--87, 2012.
(スロバキア・ブラティスラバ市:2012年8月30日)

[3] Tatsuya Akutsu, Takeyuki Tamura, Daiji Fukagawa and Atsuhiko Takasu, Efficient exponential time algorithms for edit distance between unordered trees, Proc. 23rd Annual Symposium on Combinatorial Pattern Matching (CPM 2012), pp.360--372, 2012.
(フィンランド・ヘルシンキ市:2012年7月5日)

〔図書〕(計 1 件)

[1] Takeyuki Tamura and Tatsuya Akutsu, Theory and method of completion for a Boolean regulatory network using observed data, Biological Data Mining and Its Applications in Healthcare, World Scientific, pp. 123-146, 2014.

〔その他〕

ホームページ等

<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