生物情報ネットワークの構造および動的挙動の数理解析

●阿久津 達也¹⁾ ◆五斗 進¹⁾ ◆望月 敦史²⁾ ◆時田 恵一郎³⁾

1) 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター 2) 基礎生物学研究所 3) 大阪大学サイバーメディアセンター

<研究の目的と進め方>

生体内では遺伝子、タンパク質、化合物など様々な物質が相互作用することにより生命活動を維持している。それらの相互作用は一種のネットワークをなし、それらの構造の推定が実験技術および情報技術を両輪として進展しつつある。しかしながら、単に物質間の接続関係や制御関係が明らかになるだけでは不十分であり、なぜ、そのような接続関係で、生物や細胞が安定性と環境変化に対する適応性を両立させているかを解明する必要がある。

本研究では、代謝ネットワーク、遺伝子ネットワーク、類似遺伝子配列のなすネットワークなど様々な生物情報ネットワークを対象として、グラフ理論、数理生物学、複雑系物理学など多様な観点からネットワーク構造の特徴づけを行い、安定性と適応性が保たれている理由を数理的に解明することを目指す。また、その解明のために、ネットワーク比較、ネットワークからの特徴抽出、ネットワークの安定性や動的挙動の解析などの情報解析ツールも開発し、得られた知識のデータベース化も図る。

<2007年度の研究の当初計画>

本研究では(1)ネットワーク構造生成、(2)ネットワーク構造解析、(3)ネットワーク動的挙動解析の3課題を中心に行う。特に阿久津は(1)を、五斗は(2)を、望月、時田は(3)を中心に取り組むが、互いに方法、結果、データをフィードバックしながら行う。

(1) ネットワーク構造生成に関しては、原核生物の生育温度などの環境の違いとネットワーク構造との関連性の解析や、腫瘍細胞と正常細胞の発現データ比較などのデータ解析を行い、それから得られた知見をもとに新たなモデルの開発を行う。

(2) ネットワーク構造解析に関しては、代謝系のモジュール構造の解析を進展させ、これまでの進化的な解析と低分子化合物による制御構造の解析を結びつけ、その結果を遺伝子機能予測に応用することを検討する。実験系との共同研究も引き続き検討するが、個々の遺伝子機能予測による共同研究には限界もあるので、検証可能なモデル構築も模索する。

(3) ネットワーク動的挙動解析については、ネットワークの定常状態解析や、ネットワーク構造と細胞多様性との関係について行ってきた研究を進展させ、より精緻な理論的結果を探索していくとともに、実際のネットワークや発現データの解析への適用法を検討する。複雑な相互作用をもつ大規模進化力学モデルに対しては、これまでの平衡統計力学的手法に加えて、非平衡統計力学的手法を用いて、より一般的なモデルの解析を進展させる。特に、周期解やカオスを含む本質的に動的な挙動の解析を行なう。シアノバクテリア概日リズムについては、研究をさらに進展させ、実際の実験により検証可能な結果を導くとともに、実験生物学者との共同研究による成果を目指す。

<2007年度の成果>

2007年度は予定とは多少異なる展開をみせたものの、実験系

研究者との共同研究が進展するなど有用な成果が得られた。主要な成果は以下のとおりである。

(1) ネットワーク構造生成に関する研究

原核生物の生育温度と代謝ネットワーク構造の関連性を調べるために、113種類の生物を対象にKEGGデータベースなどを用いて、辺密度、度数分布、クラスター係数、部分グラフの分布の解析を行った。その結果、生育温度が低くなるにつれ、構造化やモジュール化が進展することを見出した。また、この現象を説明するための数理モデルの開発に着手した。

(2) ネットワーク構造解析に関する研究

緑膿菌の代謝ネットワーク予測に関する実験系研究者との共同研究を論文としてまとめた。また、代謝系のモジュール構造解析のために、代謝系の低分子化合物(活性化因子、阻害因子)による制御構造をBRENDA, EcoCyc, KEGGデータベースの情報をもとに構築し、ネットワーク構造に関する予備的な解析を行った。

(3) ネットワーク動的挙動解析に関する研究

(3-1) 一般的な進化力学モデルに対する統計学的研究を進め、系の安定性や個体数、蛋白量、代謝物質量などの様々な生物量の分布を与える理論を構築した。特に、外界から流入する資源量に対する依存性を解析的に得た。

(3-2) ネットワークの定常状態解析のために、確率的プーリアンネットワークを用いた研究を行った。計算の高速化のために、確率の小さなプーリアン関数を無視すると近似手法を提案し、さらに、その近似により生じる誤差の数理解析を行うとともに、計算機シミュレーションにより有効性を示した。また、いくつかの遺伝子を制御することにより定常状態の制御を行うことを目標に、プーリアンネットワークを用いた問題の定式化を行った。

(3-3) 実験生物学者との共同研究として、神経細胞形態形成を数理的に研究した。ある種の神経細胞は、樹状突起を曲面上で、むら無く一様に分布させることから、space filling typeと呼ばれる。この神経細胞の空間秩序の原理を理解する数理モデルを構築し、解析した。解析により、樹状突起がもつ3つの空間制御：一様分布、空間分割、再生が同一の原理によって理解できることを示した。

<国内外での成果の位置づけ>

2007年度も個々の成果は、バイオインフォマティクス、統計物理学、ゲノム生物学などの主要英文論文誌に発表されており、高いレベルを維持していると考えられる。

(1) ネットワーク構造生成に関する研究の位置づけ

原核生物における温度と代謝ネットワーク構造の関係についての研究は国内外から関心を集めており、その論文はBioMed CentralにおいてHighly accessedとマークされている。

(2) ネットワーク構造解析に関する研究の位置づけ

昨年度から続けているタンパク質ドメインの共有ネットワークの解析と低分子化合物による代謝制御ネットワークの解析をまと

めた論文は、どちらも BioMed Central において Highly accessed とマークされており、国内外からの関心の高さを示している。

(3) ネットワーク動的挙動解析に関する研究の位置づけ

神経細胞樹状突起の空間制御に対しては、(1) 直接の接触による成長の抑制と、(2) 拡散性の物質による抑制、という二つの仮説が提唱され、第二の仮説は実現性が疑わしいとされてきた。今回のこの研究により、この仮説で全く問題無いことが理論的に示され、多くの実験生物学者の注目を集めた。

これまで行ってきたブーリアンネットワークの制御および定常状態解析に関する研究は、国内ではあまり関心を持たれていないものの、国外ではブーリアンネットワークや遺伝子ネットワークの数理モデル関連の研究者からの関心を集めている。

複雑な相互作用をもつ大規模進化動力学モデルの量の分布に対する理論研究については、国内外でもほとんど行われておらず、統計力学を用いた生命システム研究の先駆けとなっている。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

ネットワーク構造生成については、生育温度とネットワーク構造の関連性解析については予定どおりの進展を得たが、腫瘍細胞と正常細胞の発現量の比較による構造解析については、発現量のばらつきなどの問題もあり有用な成果を得ることができず、進展させることができなかった。

ネットワーク構造解析については、今年度の課題としていた低分子化合物による代謝制御ネットワークの解析と進化的な解析を結びつけるところまではいかなかった。しかしながら、代謝制御ネットワークのモチーフ抽出はかなりできているので、今後遺伝子のネットワークと結びつけることはできると考えている。

ネットワーク動的挙動解析における神経細胞樹状突起の空間制御に関して今回計算したものは、表皮近くの神経細胞など、2次元的に樹状突起を張り巡らせるものであった。さらに3次元空間における樹状突起パターンを計算しようとしたが、思った以上に難しく、時間がかかっている。この問題を克服して、より多くの現象を扱えるモデルにしたい。

<今後の課題>

(1) ネットワーク構造生成に関する課題

ネットワーク構造生成の数理モデルについては分野全体として行き詰まり感があると思われる。そこで、今年度に行った、生育温度と代謝ネットワーク構造の関連性の研究などのように、具体的な要因を対象に解析を進めることが必要であると思われる。今後は、温度以外の要因の利用について検討したい。

(2) ネットワーク構造解析に関する課題

ネットワーク代謝制御ネットワークとオペロン構造などの遺伝子のネットワークとを結びつけ、より機能的に意味のある構造を抽出する。遺伝子の機能予測と実験系との共同研究については引き続き検討課題とする。

(3) ネットワーク動的挙動解析に関する課題

神経細胞の、3次元空間中での形態形成を数理モデル化する。神経細胞の空間制御の二つの可能性、(i) 接触による制御と、(ii) 拡散性物質による制御について、それぞれ数理モデルを構築し、現実の振る舞いと比較することで、理論的にどちらの仮説がもっともらしいか、明らかにしたい。

複雑な相互作用をもつ大規模進化動力学モデルに対する統計力学的解析手法を用いた研究はほぼ解決したが、周期解やカオスを含み本質的に動的な挙動に関しては物理学においても発展途上であり、今後はより独創的な研究を行うことが必要である。

<成果公表リスト>

1) 論文/プロシーディング

1. 0710261720
Takemoto, K., Nacher, J. C., and Akutsu, T.: Correlation between structure and temperature in prokaryotic metabolic networks, BMC Bioinformatics, 8, 303 (2007).

2. 0710261717

Nacher, J. C., and Akutsu, T.: Recent progress on the analysis of power-law features in complex cellular networks, Cell Biochemistry and Biophysics, 49, 37-47 (2007).

3. 0708061456

Ching, W-K., Zhang, S-Q., Ng, M. K., and Akutsu, T.: An approximation method for solving the steady-state probability distribution of probabilistic Boolean networks, Bioinformatics, 23, 1511-1518 (2007).

4. 0704300708

Yamanishi, Y., Mihara, H., Osaki, M., Muramatsu, H., Esaki, N., Sato, T., Hizukuri, Y., Goto, S., and Kanehisa, M.: Prediction of missing enzyme genes in bacterial metabolic network: A reconstruction of lysine degradation pathway of *Pseudomonas aeruginosa*, FEBS Journal, 274, 2262-2273 (2007).

5. 0704300718

Gutteridge, A., Kanehisa, M., and Goto, S.: Regulation of metabolic networks by small molecule metabolites, BMC Bioinformatics, 8, 88 (2007).

6. 0708061727

Ito, M., Nacher, J. C., Kuma, K., Goto, S., and Kanehisa, M.: Evolutionary history and functional implication of protein domains and their combinations in eukaryotes, Genome Biology, 8, R212 (2007).

7. 0801211508

Ishihara, S., Otsuji, M., and Mochizuki, A.: Transient and steady state of mass-conserved reaction-diffusion systems, Physical Review E, 75, 015203 (2007).

8. 0801211514

Otsuji, M., Ishihara, S., Co, C., Kaibuchi, K., Mochizuki, A., and Kuroda, K.: A mass conserved reaction-diffusion system captures properties of cell polarity, PLoS Computational Biology, 3, 1040-1054 (2007).

9. 0801211521

Sugimura, K., Shimono, K., Uemura, T., and Mochizuki, A.: Self-organizing mechanism for development of space-filling neuronal dendrites, PLoS Computational Biology, 3, 2143-2154 (2007).

10. 0710242350

Yoshino, Y., Galla, T., and Tokita, K.: Statistical mechanics and stability of a model-ecosystem, Journal of Statistical Mechanics, P09003 (2007).

2) データベース/ソフトウェア (前年度から継続して開発)

1. 0702120524

教師付の学習による遺伝子の機能関連ネットワーク予測システム GENIES <http://www.genome.jp/SIT/genies/>

2. 0702120531

オペロンデータベース ODB <http://odb.kuicr.kyoto-u.ac.jp/>