

代謝ネットワークのアーキテクチャーデザイン：システム推定からシステム制御まで

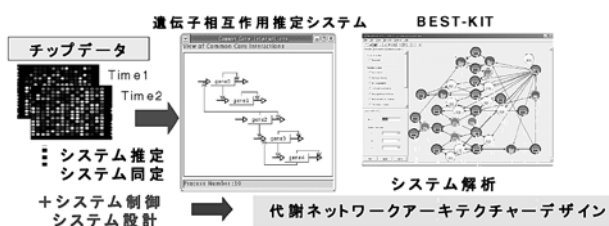
●岡本 正宏

九州大学大学院農学研究院

<研究の目的と進め方>

システム生物学の研究では、これまで、システムの構成因子の意味づけとその相互ネットワーク構造を推定・同定するための情報科学的手法の構築（システム同定）とシステムの構成要素の時間的变化を解析・シミュレーションを行うための情報・数理工学的手法の構築（システム解析）の2点に重点が置かれていた。しかしこの後、システムの制御方法の理解を目指したシステム制御と、その設計方法の確立（システム設計）に関する諸問題が残されている。現在まで開発されているほとんどの代謝シミュレータは、シミュレーション、パラメータ推定までの機能しか備えておらず、たとえばある代謝物質の生産を最大化するための制御方策や代謝物質の特定の挙動を再現するためのシステム設計などを行うことはできない。本研究は、これまで開発してきたシステム推定、解析機能をそなえた独自の遺伝子間相互作用推定システムと代謝システム解析シミュレータ（BEST-KIT）に新たに、システム制御・設計機能を付加した代謝ネットワークアーキテクチャーデザインシミュレータを設計・開発することを目的とする。

研究の進め方は、システム同定、解析、制御、設計を統合したシステム生物学プラットフォームの構築を目指す。現在の代謝パスウェイ解析は主に物質の流れの解析であり(event driven)、フィードバック制御等の情報が十分に組み入れられていない。動的最適化あるいは最適制御の理論・アルゴリズムを導入することで、ゲノム・メタボロームシステムの構成要素の単なる時間挙動シミュレーションが制御方策提案のためのシミュレーションへ拡張できる。



<研究開始時の研究計画>

①システム推定・同定およびシステム解析の手法については、すでにプロトタイプは完成しているため、今年度は、遺伝子間相互作用推定システムをもとに代謝パスウェイ推定システムへ改変する。つまり、メタボローム実験データ（代謝物質の濃度のタイムコースデータ）から、パスウェイおよび、代謝物質間相互作用を推定するシステムを構築する。数理モデルは、代謝経路が確定しているところは、質量作用則(mass balance)に基づく微分方程式記述を、確定していない、あるいはフィードバック制御等の物質移動を伴わない情報部分については、S-system 記述を採用する。パラメータ最適化についても、過去5年間で、一度に60以上のパラメータの同時最適化が可能になったので、そのアルゴリ

ズムを採用する。②システム制御およびシステム設計については、平成17年度は、最適制御シミュレータのプロトタイプを設計・開発する。代謝システム内のある反応種の濃度を目的の範囲内に保たせたり、反応種のある挙動を再構築させたりするには、システムを時間的に制御する必要がある。数学的には、状態変数や制御変数を含んだ目的関数を最小化（最大化）するために、制御変数を時間的にどのように変化させればよいかの方策を提案する、最適制御理論が必要となる。数理モデルは一般性を持たせるため、一般質量作用則(Generalized Mass Action Law, (GMA))を用いる。GMA 記述によって、GUIを通して、式に含まれる係数の値を入力することで様々な反応形式（反応様式）が記述できることになる。また、ポントリアーギンの最大原理に基づく最適制御計算で用いる、状態方程式、随伴方程式、ハミルトン関数、目的関数も一般的に取り扱うことができ、解析するネットワーク構造が異なっても、これらの方程式や関数を誘導する必要がなくなる。また、制御変数 $U(t)$ の制御様式も連続制御やバンバン制御 (Min, Max の2値制御) が選択できるようにする。

<これまでの研究成果と課題>

遺伝子ネットワークの相互作用推定については要素数30（推定パラメータ数960）の推定が可能であることも実証している。また、その統合推定システムをコアとする、多次元実数値パラメータ最適化計算用プラットフォームもほぼ完成していることから、システム同定およびシステム解析を行う手段には問題はない。また、代謝パスウェイ解析用シミュレータを独自に開発しており (BEST-KIT: <http://www.best-kit.org/>)、Web 版、Windows 版とも完成している。このシミュレータを用いると、代謝マップのある一部分の反応経路をユーザが解析したいときに、インターネット環境下で複雑な反応ネットワークを記述でき、データベースの自動収集、高精度数値シミュレーション、ビジュアル化、さらには実験データを説明しうる反応系あるいは反応パラメータの推定などを簡単に行うことができるという特徴を持っている。また、他の多くの代謝系シミュレータと違って、ユーザ独自の関数が定義できることから、実験等で得られた経験式を定義し、連立微分方程式の中に簡単に組み入れることができる。したがって、フィードバック関数等の制御情報を代謝系のモデルに入れ込むことができ、より、実験結果に基づくシミュレーション、パラメータフィッティングが可能となった。このシミュレータを用いてアセトン・ブタノール・エタノール発酵系のモデル化が可能となり、実験データを再現する速度パラメータを推定できた。

<研究期間の全成果公表リスト>

(1)"Integrated Comprehensive Workbench for Inferring Genetic Network: VOYAGENE", J. Bioinformatics and Computational Biology, 2(3), 533-550 (2004), Yukihiro Maki, Yoriko Takahashi, Yuji Arikawa, Shoji Watanabe, Ken Aoshima, Yukihiro Eguchi,

Takanori Ueda, Sachiyo Aburatani, Satoru Kuhara, Masahiro Okamoto.

(2)"Gridifying: An EvolutionaryAlgorithm for Inference of Genetic Networks Using the Improved GOGA Framework and its Performance Evaluation on OBI Grid", Grid Computing in Life Science (Lecture Notes in Bioinformatics, 3370), 171-186 (2005), Hiroaki Imade, Naoaki Mizuguchi, Isao Ono, Norihiko Ono, Masahiro Okamoto.