

発現時間を考慮した遺伝子ネットワークの相互作用推定について

Estimation of Interaction in a Gene Network using Expression Times

中山 英生 田中 寛人 潮 俊光
Hideki Nakayama Hiroto Tanaka Toshimitsu Ushio

大阪大学 大学院基礎工学研究科
Graduate School of Engineering Science, Osaka University

1 序論

本報告では、遺伝子の発現パターン列と各発現パターンにおける発現時間が与えられたときに、遺伝子ネットワーク内の相互作用パラメータを推定する問題が線形計画問題に帰着されることを示す。

2 本論

本報告では次式で記述される遺伝子ネットワークモデル [1] を考える。

$$\dot{x}_i = -k_i x_i + F_i(y_1, y_2, \dots, y_n), \quad (i = 1, \dots, n).$$

ここで、 n はネットワーク内の遺伝子数、 x_i は遺伝子 i の発現量に関する正規化された実数変数、 k_i はタンパク質 i の分解速度を表す正実数パラメータ、 y_i は以下で定義される遺伝子 i の発現・非発現を表現するバイナリ変数である。

$$y_i \triangleq \begin{cases} 0 & \text{if } x_i < 0, \\ 1 & \text{if } x_i \geq 0. \end{cases}$$

また、 $F_i: \{0, 1\}^n \rightarrow \mathbf{R}$ は以下で表される全遺伝子から遺伝子 i への相互作用関数である。

$$F_i(y_1, y_2, \dots, y_n) = a^{(i)} + \sum_{j=1}^n w_j^{(i)} y_j + \sum_{j=1}^n \sum_{h=j+1}^n w_{jh}^{(i)} y_j y_h + \dots + w_{12\dots n}^{(i)} y_1 y_2 \dots y_n.$$

ここで、 $a^{(i)}$ は遺伝子 i の基本発現量に対応するパラメータ、 $w_j^{(i)}$ はタンパク質 j が遺伝子 i の転写因子としての作用強度を表すパラメータ、 y_i の積の項の係数はタンパク質間相互作用による遺伝子 i への作用強度を表すパラメータである。

このモデルにおいて、1 遺伝子が反転する発現パターン遷移、

$$(y_1, \dots, y_i, \dots, y_n) \rightarrow (y_1, \dots, \bar{y}_i, \dots, y_n),$$

の周期的な列が与えられたとき、相互作用関数中のパラメータを推定する方法はすでに提案されている [2]。ここで、 \bar{y}_i は y_i の反転パターンである。

本報告では、各発現パターン遷移に対してさらに発現時間 T を考慮し、以下のように表す。

$$(y_1, \dots, y_i, \dots, y_n) \xrightarrow{T} (y_1, \dots, \bar{y}_i, \dots, y_n),$$

発現パターン列は周期的なものとし、ある一つの遺伝子に注目すると、発現と非発現を繰り返す。また、注目遺伝子 i の遷移の間にはそれ以外の遺伝子に関する p 回の遷移が生じ、 $p+1$ 回目に注目遺伝子が反転することになる。これを以下のように表す。ただし、 $\mathbf{y}^{(j)}$ は発現パターンベクトルである。

$$\mathbf{y}^{(1)} \xrightarrow{T_1} \mathbf{y}^{(2)} \xrightarrow{T_2} \dots \xrightarrow{T_{p-1}} \mathbf{y}^{(p)} \xrightarrow{T_p} \mathbf{y}^{(p+1)},$$

また、対象モデルにおいて発現パターン $\mathbf{y}^{(j)}$ が変化しない間の時刻において、注目遺伝子 i に対する x_i は、

$$x_i(t) = \frac{F_i(\mathbf{y}^{(j)})}{k_i} (1 - e^{-k_i t}) + x_i(0) e^{-k_i t},$$

で与えられる。これは単調であり、 $y_i \rightarrow \bar{y}_i$ の遷移が生じる際には $x_i = 0$ となるので、与えられた発現パターン列を実現するためには以下のように設定すればよい。

$$\mathbf{y}^{(1)} \text{ のとき: } (2y_i - 1)x_i(T_1) \geq d, \quad x_i(0) \triangleq 0,$$

$$\mathbf{y}^{(2)} \text{ のとき: } (2y_i - 1)x_i(T_2) \geq d, \quad x_i(0) \triangleq x_i(T_1),$$

$$\vdots \qquad \qquad \qquad \vdots \qquad \qquad \qquad \vdots$$

$$\mathbf{y}^{(p)} \text{ のとき: } x_i(T_p) = 0, \quad x_i(0) \triangleq x_i(T_{p-1}).$$

ただし、 d は正定数であり、また、表現を簡潔にするために発現パターンが変化するたびに時刻を 0 に初期化している。また、仮定より y_i はこの間不変である。ここで、 T_j と $\mathbf{y}^{(j)}$ は与えられているので上の不等式関係は相互作用パラメータに対する線形不等式となるため、各遺伝子の遷移関係は線形不等式の組で表されることになる。そこで、相互作用関数中のパラメータの L_1 ノルムの総和 E を以下で定義する。

$$E = \sum_{i=1}^n \left(|a^{(i)}| + \sum_{j=1}^n |w_j^{(i)}| + \sum_{j=1}^n \sum_{h=j+1}^n |w_{jh}^{(i)}| + \dots + |w_{1\dots n}^{(i)}| \right)$$

この E を最小化する線形計画問題を解くことにより、与えられた周期的な発現パターン列を再現するパラメータを求めることができる。

例として、以下の周期的な発現パターン列を示す遺伝子ネットワークの相互作用推定を行った。

$$k_1 = 0.1, k_2 = 0.2, k_3 = 0.3, k_4 = 0.4, d = 0.1,$$

$$(0, 0, 0, 0) \xrightarrow{1} (0, 1, 0, 0) \xrightarrow{2} (0, 1, 1, 0) \xrightarrow{3} (0, 0, 1, 0) \xrightarrow{4}$$

$$(1, 0, 1, 0) \xrightarrow{5} (1, 0, 0, 0) \xrightarrow{4} (1, 0, 0, 1) \xrightarrow{3} (1, 1, 0, 1) \xrightarrow{2}$$

$$(0, 1, 0, 1) \xrightarrow{1} (0, 1, 1, 1) \xrightarrow{2} (1, 1, 1, 1) \xrightarrow{3} (1, 0, 1, 1) \xrightarrow{4}$$

$$(1, 0, 0, 1) \xrightarrow{3} (0, 0, 0, 1) \xrightarrow{2} (0, 0, 0, 0) \xrightarrow{1} \dots$$

得られたパラメータによるシミュレーション結果を図 1 に示す。

3 結論

遺伝子ネットワークにおいて、発現パターン列と各発現時間とが与えられた場合の相互作用推定問題を扱い、例を示した。

参考文献

- [1] L. Glass, *J. theor. Biol.*, pp. 85-107, vol. 54, 1975.
- [2] 市瀬夏洋, 合原一幸, 第 15 回 回路とシステム (軽井沢) ワークショップ, pp. 589-594, 2002.

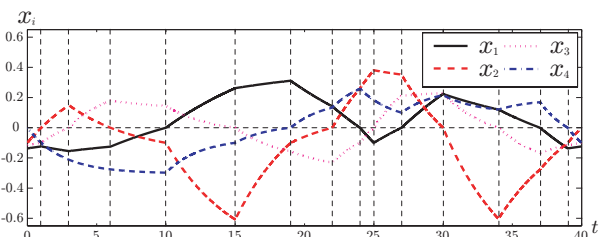


図 1 シミュレーション結果