

出芽酵母菌の細胞周期ネットワークにおける抑制自己ループ

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 武蔵野大学数理工学センター 公開日: 2018-03-13 キーワード: 作成者: 木下, 修一, 山田, 弘明 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://mu.repo.nii.ac.jp/records/729 |

出芽酵母菌の細胞周期ネットワークにおける抑制自己ループ^o

Role of degeneration self-loop in cell-cycle network¹

木下修一²

Shu-ichi Kinoshita

山田弘明³

Hiroaki Yamada

1 はじめに

近年、細胞内の複雑な代謝反応や転写因子を介した遺伝子制御反応を表すネットワーク構造が、実験系の確立とそのデータベースへの蓄積技術の進歩に伴い、解明されつつある [1, 2]. さらに、これらを利用し複雑なネットワーク構造内の遺伝子発現のパターンとして細胞の状態を特徴づける研究も盛んに研究されている. [3, 4, 5, 6].

ネットワーク構造を持つ決定論的な離散状態・離散時間モデルを用いて、細胞の活動状態を表すアトラクターの性質が広く研究されている. これは、状態空間が有限であるため、計算機を用いて固定点や周期解の探索が容易であることによる. 例えば、Kauffman らは分化前の初期細胞を上記ネットワークのダイナミクスで表し、アトラクターの種類を分化後の細胞の種類に対応させた [7]. また、Li らは細胞周期にかかわる遺伝子ネットワークのモデルにおいて、非常に大きなベシンをもつ固定点が存在し、その固定点への遷移過程は細胞周期の各過程における遺伝子の発現パターンに対応することを発見している [8]. ただし、Kauffman らのネットワークは自己制御因子は存在しない（自己ループは存在しない）が、Li らのモデルでは、自己ループが存在しアトラクターへ大きな影響を与えている.

本研究では、Li 等と同じ Yeast 菌の遺伝子制御のネットワークモデルを用いて、大きなベシンをもつ固定点と自己ループの存在との関係を明らかにする.

2 モデル

制御因子を表すノード i の状態 S_i は、 $\{0, 1\}$ の二値をとる. 他のノード $j (\neq i)$ からの影響を $A_i = \sum_{j(\neq i)}^N a_{ij} S_j$ とし、自己ループのないノード ($a_{ii} = 0$) は次の閾値型のダイナミック

¹ 2015 年 11 月の京都大学数理解析研究所での「第 12 回生物数学の理論とその応用」での発表の原稿を基に修正加筆したものである.

² 武蔵野大学数理工学センター員 / 武蔵野大学工学部数理工学科准教授

³ 山田物理学研究所 (YPRIL)

ス [8] に従うとする.

$$S_i(t+1) = \begin{cases} 0 & (A_i(t) < 0) \\ 1 & (A_i(t) > 0) \\ S_i(t) & (A_i(t) = 0). \end{cases} \quad (1)$$

ここで, a_{ij} は隣接行列の (i, j) 成分を表し初めに与えられ, j が i を活性化する場合は $a_{ij} = +1$, j が i を抑制する場合は $a_{ij} = -1$ とする. また, 対角要素 $a_{ii} = -1$ は他のノードから i ノードへの影響がない場合, つまり $A_i(t) = 0$ の場合に自己ループが非活性的に働くことを表す. これはタンパク質が分解される効果を表しており, 単純な抑制効果と区別し「退化 (degeneration)」と呼ばれている. 退化の効果は自己ループを持つノードにのみ取り入れられ, 具体的には下記のように表現される.

$$S_i(t+1) = \begin{cases} 0 & (A_i(t) = 0, a_{ii} = -1) \\ 1 & (A_i(t) = 0, a_{ii} = +1). \end{cases} \quad (2)$$

Li 等の出芽酵母菌の細胞周期ネットワークモデル ($G^{(0)}$ とする) は, 存在する自己ループの全てが $a_{ii} = -1$ である特別なものである. 図 1 に示すように, 各制御因子は番号付けられたノード ($i = 1, 2, \dots, 11$) で表され, 活性効果 ($a_{ij} = +1$) と抑制効果 ($a_{ij} = -1$) はノード間の色付き矢印で示してある. Cln3, Cln1,2, Swi5, Cbc/Cdc14, Mcm1/SFF の 5 個のノードに退化自己ループがある. この場合, 全状態数は, $W = 2^{11} = 2048$ であり, 7 つのアトラクターが存在し全て点アトラクターである. これを $\mathbf{A}^{(0)} = \{A_1^{(0)}, A_2^{(0)}, A_3^{(0)}, A_4^{(0)}, A_5^{(0)}, A_6^{(0)}, A_7^{(0)}\}$ と番号を付けて表すことにする. この中でもっとも大きなベイシンをもつ点アトラクターの状態は $A_1^{(0)} = 00001000100 = 68$ である (最後の数字は 10 進数でのもの). Li 等の研究 [8] により次のことが知られている. (i) 最も大きいベイシンをもつアトラクター $A_1^{(0)} = 68$ は細胞周期の中の定常的な G_1 状態に対応する. (ii) 同サイズのランダムネットワークを作成したときには非常に大きなベイシンを持つ $A_1^{(0)}$ に対応するようなアトラクターは存在しない. (iii) $A_1^{(0)}$ へ到達するまでの軌跡の一つが生物学的な細胞周期の軌跡と一致する. (iv) $A_1^{(0)}$ へ至る生物学的な細胞周期に対応する軌跡は摂動に対して安定である.

これらの結果は, すべての自己ループが退化自己ループのみであることと, アトラクターが全て周期 1 の点アトラクターのみであることに起因する可能性がある. ただし, 一般にどんなに大きなネットワークであってもすべての自己ループが退化自己ループのみであるならば, リミットサイクルのようなアトラクターは存在せず点アトラクターのみが存在するか否かについてはまだ明らかにされていない.

3 退化自己ループを除去した場合のアトラクター

オリジナルのネットワーク図 1 には Cln3, Cln1,2, Swi5, Cbc20/Cdc14, Mcm1/SFF の 5 つの制御因子に退化自己ループが含まれている. 退化自己ループの存在がネットワークのアトラクターに与える効果を調べる. そのため, $G^{(0)}$ から k 番目のノードの退化自己ループを除

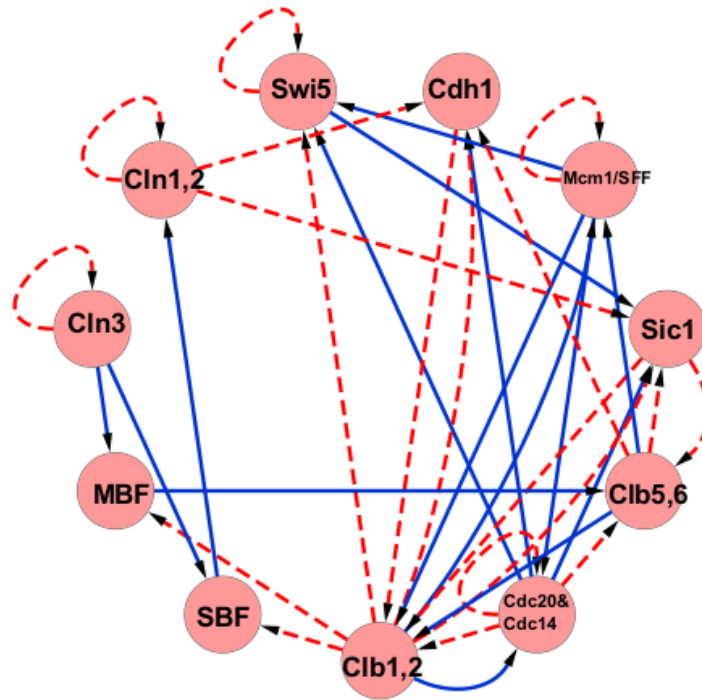


図 1 出芽酵母菌の細胞周期に関わる遺伝子制御ネットワーク [8]. 各点は遺伝子制御に関わるたんぱく質 (サイクリンや転写因子) を表す. それぞれの点を繋ぐ辺のうち実線は活性化制御の効果を表し, 点線は抑制制御の効果を表す. また, 自己ループは外部入力がない場合にゆっくりとタンパク質が分解される効果 (ユビキチン-プロテアソーム系) を表している [8].

| node No. | Cln3 | MBF | SBF | Cln1 | Cdh1 | Swi5 | Cdc20 | Clb5 | Sic1 | Clb1 | Mcm1 | ベイシン |
|-------------|------|-----|-----|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| $A_1^{(0)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1764 |
| $A_2^{(0)}$ | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 151 |
| $A_3^{(0)}$ | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 109 |
| $A_4^{(0)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 9 |
| $A_5^{(0)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| $A_6^{(0)}$ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| $A_7^{(0)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

表 1 オリジナルの遺伝子制御ネットワークに存在する 7 個のアトラクター (全て点アトラクターである). 2 行目は@がある場合退化自己ループが存在することを表している. それぞれのアトラクターは, 10 進法表示で, $A_1^{(0)} = 68$, $A_2^{(0)} = 384$, $A_3^{(0)} = 580$, $A_4^{(0)} = 4$, $A_5^{(0)} = 0$, $A_6^{(0)} = 516$, $A_7^{(0)} = 64$ である. Cln1 は Cln1, 2 を, Clb5 は Clb5, 6 を, Clb1 は Clb1, 2 を現わすものとする.

| No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | ベイシン |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|------|
| | | | | @ | | @ | @ | | | | @ | |
| $A_1^{(-1)}$ | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 888 |
| $A_2^{(-1)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 856 |
| $A_3^{(-1)}$ | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 87 |
| $A_4^{(-1)}$ | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 61 |
| $A_5^{(-1)}$ | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 57 |
| $A_6^{(-1)}$ | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 52 |
| $A_7^{(-1)}$ | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 23 |
| $A_8^{(-1)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 9 |
| $A_9^{(-1)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| $A_{10}^{(-1)}$ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| $A_{11}^{(-1)}$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

表 2 Cln3 (node No.1) の退化自己ループを取り除いた遺伝子制御ネットワーク $G^{(-1)}$ に存在する 11 個のアトラクター (全て点アトラクターである). それぞれのアトラクターは, 10 進法表示で, $A_1^{(-1)} = 1979$, $A_2^{(-1)} = 68$, $A_3^{(-1)} = 384$, $A_4^{(-1)} = 1459$, $A_5^{(-1)} = 580$, $A_6^{(-1)} = 1595$, $A_7^{(-1)} = 1971$, $A_8^{(-1)} = 4$, $A_9^{(-1)} = 0$, $A_{10}^{(-1)} = 516$, $A_{11}^{(-1)} = 64$ である.

去したネットワーク、活性自己ループを付加したネットワークを、それぞれ $G^{(-k)}$, $G^{(+k)}$ と表すことにする. それらのアトラクターをそれぞれ, $\mathbf{A}^{(-k)} = \{A_1^{(-k)}, A_2^{(-k)}, \dots, A_{n-k}^{(-k)}\}$, $\mathbf{A}^{(+k)} = \{A_1^{(+k)}, A_2^{(+k)}, \dots, A_{n+k}^{(+k)}\}$, などと表示する. (其々の場合の、アトラクターの数を $n-k$, $n+k$ とした.)

ここでは、一例として、Cln3 (node No.1) の退化自己ループを取り除いた遺伝子制御ネットワーク ($G^{(-1)}$) の場合のみについて具体的に示す. この場合は、表 2 に示すような 11 個のアトラクター $\mathbf{A}^{(-1)}$ が存在する. オリジナルネットワーク $G^{(0)}$ のアトラクター (表 1) と比較する. $A_2^{(-1)} = A_1^{(0)}$, $A_3^{(-1)} = A_2^{(0)}$, $A_5^{(-1)} = A_3^{(0)}$, $A_8^{(-1)} = A_4^{(0)}$, $A_9^{(-1)} = A_5^{(0)}$, $A_{10}^{(-1)} = A_6^{(0)}$, $A_{11}^{(-1)} = A_7^{(0)}$ となっている. つまり、オリジナルネットワーク $G^{(0)}$ のアトラクター集合 $\mathbf{A}^{(0)}$ は $G^{(-1)}$ のアトラクター集合 $\mathbf{A}^{(-1)}$ の中に全て含まれている.

また、ベイシンの変化に着目すると細胞周期の遺伝子発現状態に対応する最大アトラクター $A_1^{(0)}$ が退化自己ループ除去の大きな影響を受けベイシンサイズが小さくなっている. $\mathbf{A}^{(0)}$ の他のアトラクターの中にも、其々ベイシンサイズが小さくなっているものが存在する.

このことは、状態空間の遷移図でよりその構造を明確に確かめられる. 図 2 はオリジナルのネットワーク $G^{(0)}$ の点アトラクターとそれらのベイシン構造である. 赤丸が $G^{(0)}$ の点アトラクターであり、青丸はネットワークが $G^{(-1)}$ になることにより新たに加わった 4 つの点アトラクターを示す. 上方の図でわかるように、 $G^{(0)}$ のベイシンサイズが最大のアトラクターに至る状態遷移が分裂して $G^{(-1)}$ のアトラクターとそのベイシンが構成されたことがわかる. 当

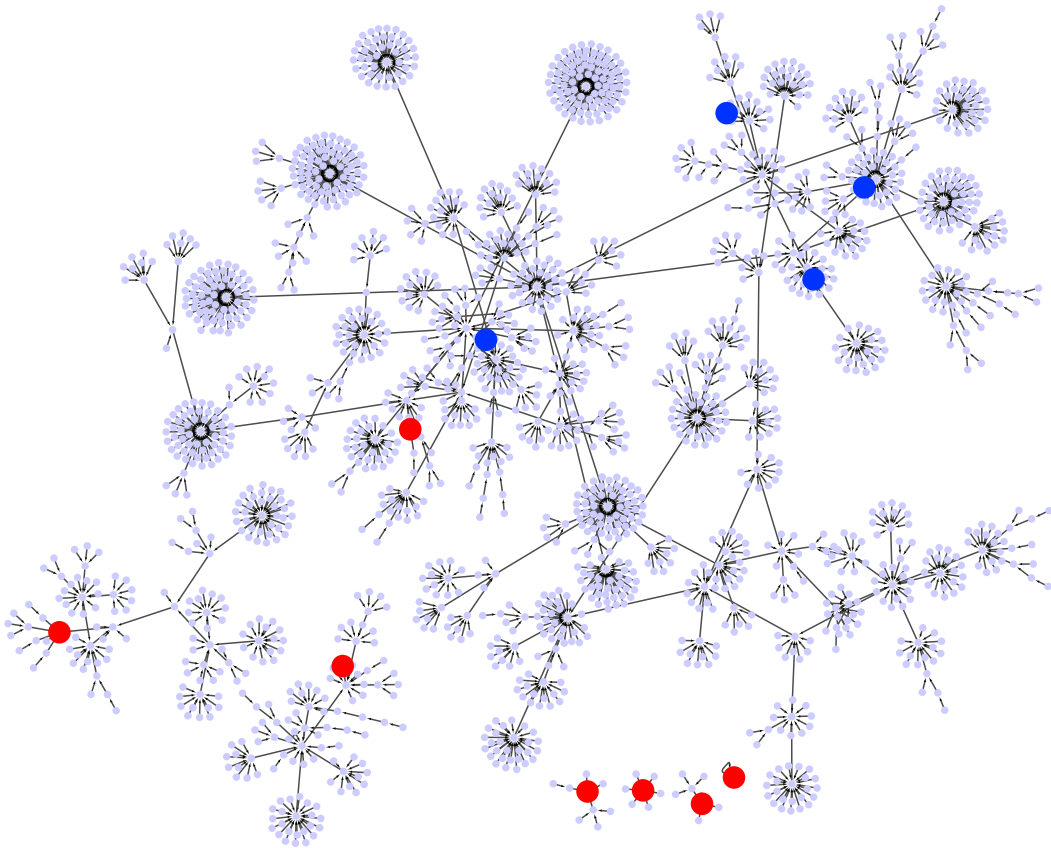


図2 図1に示した出芽酵母菌の細胞周期に関わるネットワーク $G^{(0)}$ の点アトラクター (赤丸で表示) とそれらのベイシン構造。Cln3の退化自己ループを取り除いた遺伝子制御ネットワーク $G^{(-1)}$ に出現する点アトラクターは青丸で表示してある。

然、一般に $G^{(0)}$ のアトラクターでもベイシンサイズが小さいものは、分裂する確率は小さいし、そもそもベイシンの存在しない不安定なアトラクターにはこのようなことは生じない。また、オリジナルネットワーク $G^{(0)}$ の全てのアトラクター (アトラクター集合) が $G^{(-1)}$ のアトラクター集合に含まれることも簡単に理解できる。

これらの結果は、1つノード (Cln3) が持つ特定の退化自己ループを除去した結果であるが、他のノードの退化自己ループを除去した場合、複数の退化自己ループを除去した場合についても同様の結果が得られる。この場合は、一つずつ退化自己ループを取り除く過程で上記と同様の現象が現れるだけである。従って、自己ループのタイプが退化自己ループのみで、アトラクターが点アトラクターのみの場合にはこれらの性質が存在すると推測される。

4 まとめ

本研究では出芽酵母菌の細胞周期に関わる遺伝子制御ネットワークモデルを用いて、大きなベイシンを持つ点アトラクターと退化自己ループの存在との関係を明らかにするため、退化自己ループを除去したネットワークを作成し自己ループの除去および付加がアトラクターへ与え

る影響を調べた。

退化自己ループを除去したネットワークの場合は、自己ループの効果が全て抑制のため、点アトラクターしか現れず、そのなかにオリジナルネットワーク $G^{(0)}$ の全てのアトラクターが含まれた。この現象をアトラクターとその状態遷移図を用いて明確にした。

具体的な生物系のネットワークのダイナミクスにおいて、アトラクターの分岐構造に対する自己ループのはたす役割を調べたい。その際、活性的な自己ループが混在する場合は周期アトラクター（リミットサイクル）が現れ、状態遷移も複雑になり、本研究の結果を当てはめることはできない [9]。

参考文献

- [1] Ronaghi et al., Improved performance of Pyrosequencing using single-stranded DNA-binding protein. *Analytical Biochemistry* 286: 282 (2000).
- [2] Heladia Salgado et al., RegulonDB v8.0: omics data sets, evolutionary conservation, regulatory phrases, cross-validated gold standards and more, *Nucl. Acids Res.* 41 (D1):D203-D213 (2003).
- [3] B. Han and Jin Wang, Quantifying Robustness and Dissipation Cost of Yeast Cell Cycle Network: The Funneled Energy Landscape Perspectives, *Biophys J.* 92:3755-63 (2007).
- [4] A. Ferhat et al., Scalable Steady State Analysis of Boolean Biological Regulatory Networks, *PLoS ONE* 12, e7992 (2009)
- [5] X.Huang et al., Boolean genetic network model for the control of *C. elegans* early embryonic cell cycles, *BioMedical Engineering OnLine* 12(Suppl 1) S1 (2013).
- [6] V. Tran et al., On the underlying assumptions of threshold Boolean networks as a model for genetic regulatory network behavior *Frontiers in Genetics, Bioinformatics and Computational Biology*, 4 Article263 (2003).
- [7] S.A. Kauffman, Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets, *J. Theor. Biol.* 22: 437-67 (1969).
- [8] F. Li et al., The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 4781-6 (2004).
- [9] Shu-ichi Kinoshita and Hiroaki Yamada, 準備中

(原稿提出: 2018年1月9日; 修正稿提出: 2018年2月4日)