

遺伝子発現ネットワークのモジュール進化モデル

○池本 有助 (富山大学), 三浦 徹 (北海道大学), 浅間 一 (東京大学)

Evolution of Modules in Gene Regulatory Network

○Yusuke IKEMOTO (Univ. of Toyama), Toru MIURA (Hokkaido Univ.),
and Hajime ASAMA (The Univ. of Tokyo)

Abstract: 遺伝子発現ネットワークの多くが modularity を有していることが明らかになっており, その構造の進化要因の解明を目指した研究が盛んに行われている. これまでに modularity を有する個体ほど環境変動に対し比較的少ない突然変異で適応可能なため, 変動する環境下において方向性淘汰が何度も繰り返される状況下では, modularity が進化することが示唆されてきた. 本研究では, 変動しない環境下で選択圧をうける, 個体ベースモデルを構築して計算機シミュレーションを行い, GRN 構造の進化要因に関して調べた. その結果, 環境収容力分布の共分散構造と頻度依存的選択圧が, ネットワーク modularity の進化に寄与していることが示唆された.

1. 緒言

遺伝子発現ネットワーク (GRN) は高度な modularity を有していることが明らかになってきた [1]. modularity とは, ある現象を要素とそれらつながりのネットワークとして表象したとき, 結合が局所的に密で他の結合が疎であるネットワークの幾何学的特徴を指す [2-3]. GRN の modularity は, 極めて複雑な遺伝子型-表現型間の写像関係に独立性を与えている. つまりある遺伝的変異がある限られた表現型変異のみに寄与する, 言い換えると, 他の遺伝子発現に影響を与えないため有益な突然変異が増加する, ということが示唆されている. 近年, GRN の modularity は進化可能性 [4-6] の進化要因として注目されている [1, 7-8].

これまで, modularity の進化要因の解明に関する研究は多くなされてきた. それらの多くは, 変動する環境化で方向性選択が繰り返し生じることにより, GRN の modularity 進化が促進されるというプロセス [9-11] である. しかしながら環境の変動を常に想定しなければならず, また module 構造の進化要因については未解明な部分が多い. 本研究の問いは, 環境が変動しなくても GRN は進化するか, またその進化要因は何か, ということである. そのため本研究では, 変動しない環境を想定し, 個体ベースモデルを構築して計算機シミュレーションを行い, GRN 構造の進化に関して調べた. その結果, 環境収容力分布の共分散性と頻度依存的選択圧が, ネットワーク modularity の進化に寄与していることが示唆された.

2. モデル

2.1 モデル概要

本研究では, 交配ありの個体ベースモデルを構築し, 計算機シミュレーションにより進化プロセスを分析する. 1 回のシミュレーションで 10000 世代を進化計算する. 1 世代につき GRN モデルに基づき遺伝子発現を 100step 計算し, 発現頻度の総和で表現型として定義する. 初期条件では, 個体数を 500 とし, 各個体の遺伝子発現は inactive とする.

2.2 個体モデル

本研究では, $m (=16)$ 個の遺伝子からなる GRN を有する個体ベースモデルを構築し計算機シミュレーションにより, 進化プロセスを分析する. 個体は遺伝子型によって決まる GRN を有しており, 発現頻度により表現型が決まる. 遺伝子発現に関わる遺伝子間反応度合いを決

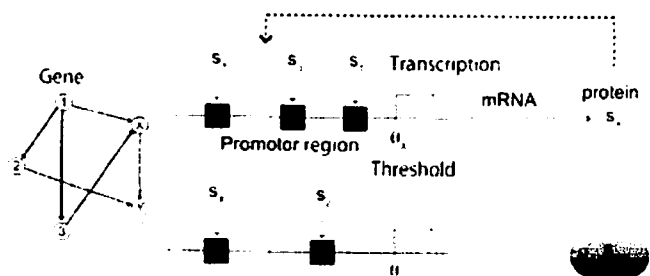


Fig. 1 Models of gene regulatory networks

める結合重みと反応閾値を GRN における変数とし、それらを個体の遺伝子型とする。遺伝子 i における遺伝子発現頻度を s_i とし (Fig. 1), また GRN モデルとして以下の差分方程式を用いる。

$$s_i(t+1) = \begin{cases} 1 & \sum_j w_{ij} s_j(t) > \theta_i \\ s_i(t) & \sum_j w_{ij} s_j(t) = \theta_i \\ 0 & \sum_j w_{ij} s_j(t) < \theta_i \end{cases} \quad (1)$$

ここで, w_{ij} は遺伝子 j が遺伝子 i の発現頻度を調節する度合いを表す変数で, 正(負)のとき activation(inactivation)を表す。 θ_i は発現閾値である。上記の GRN モデルは, 離散型のニューラルネットワークモデルと同様であり, シンプルであることと, 振る舞いが実際の現象とよく適合するため [12], 多くの研究で用いられている有用なモデルである [9, 11]。

表現型は遺伝子発現頻度によって決定される。遺伝子発現により, タンパク質が生成され形態形成がなされるので, その発現頻度の平均値を個体の表現型と定める。本研究では式(1)に基づき, 発現を 100 ステップまで計算し, 表現型を以下の p_i で定義する。

$$p_i = \frac{1}{100} \sum_{t=1}^{100} s_j(t) \quad (2)$$

各世代で式(1, 2)により個体の表現型が決まり, p_i の値に対し, 個体に加わる選択圧が決まる。

2.3 環境収容力と個体間競争

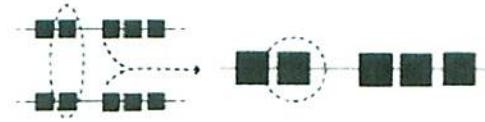
個体の繁殖率は, 数理生態学で最も基本的である以下の Lotka-Volterra モデルに基づき構築する。

$$\frac{dN(\mathbf{p})/dt}{N(\mathbf{p})} = \gamma - \gamma \frac{N(\mathbf{p})}{K(\mathbf{p})} \quad (3)$$

ここで, γ は個体群の自然成長率で 0.9 とした。 $N(\mathbf{p})$ は表現型 $\mathbf{p} = [p_1, p_2, \dots, p_{16}]^T$ を変数とする個体群密度の分布関数である。 $K(\mathbf{p})$ は \mathbf{p} を変数とする環境収容力を表す分布関数で, 以下の, 中心 $\boldsymbol{\mu} = [\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_{16}]^T$, 最大値 K_0 のガウス分布関数により定義した。

$$K(\mathbf{p}) = K_0 \exp\left[-\frac{1}{2}(\mathbf{p} - \boldsymbol{\mu})^T \mathbf{V}_k^{-1}(\mathbf{p} - \boldsymbol{\mu})\right] \quad (4)$$

Mating rules



Mutation rules

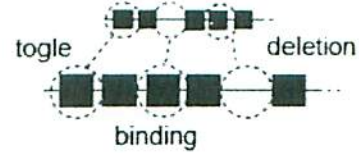


Fig. 2 Rules of mating and mutations

ここで, \mathbf{V}_k は環境収容力分布の形状を決める共分散行列である。

通常, Lotka-Volterra 方程式は個体群ダイナミクスモデルとして用いられるが, これを個体ベースモデルに置き換える [13]. 式(3)の左辺は一個体あたりの次世代に残す個体数の平均であるから, これを個体の繁殖率に関連づけする。つまり, 式(3)右辺第一項である γ は次世代に残す個体数とする。また, 第二項は個体間における種内競争によって生じる一個体当たりの個体数の減少率であるため, 一個体の死亡率とする。種内競争に関わる個体群密度 $N(\mathbf{p})$ を以下の式で置き換える。

$$f(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^N \exp\left[-\frac{1}{2}(\mathbf{p} - \mathbf{p}^{(j)})^T \mathbf{V}_c^{-1}(\mathbf{p} - \mathbf{p}^{(j)})\right] \quad (5)$$

$$C_i(\mathbf{p}) = \beta f_i(\mathbf{p}) + (1 - \beta) \frac{1}{N} \sum_j f_j(\mathbf{p}) \quad (6)$$

ここで, \mathbf{V}_c は一個体が他個体に競争効果を及ぼす範囲を決定する共分散行列で, 本研究では単位行列の定数倍であると定めた。また $\mathbf{p}^{(j)}$ の右肩の添字は個体 j を識別するために付加した。式(5)はある個体が他個体から受ける競争効果は, 各個体の表現型が似ているほど競争が大きくなることを表している。式(6)は種内競争度の強さを表した式で, β が小さいほど, 種内競争の強さが大きくなる。式(5-6)により個体の表現型が決まれば, Lotka-Volterra モデルに基づく個体の生存率と死亡率が算出することができる。

2.4 交配と突然変異

次世代の個体の遺伝子型は交配と突然変異によって決まる (Fig. 2)。まず γ の確率で選ばれた個体が交配相手をランダムに決定する。その際, 次世代の子の遺伝子

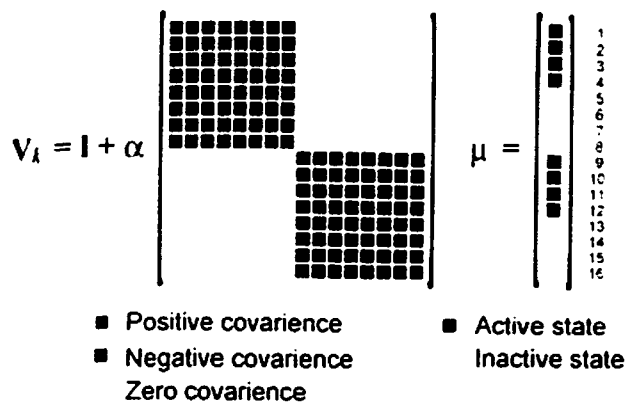


Fig. 3 Environmental capacity and covariance structure

型は、親の互いの遺伝子型をランダムに配置したものとする。つまり両親の遺伝子型の半分ずつを受け継ぐ。さらに交配によって遺伝子型が決まった後、突然変異が加わる。突然変異率は各遺伝子に対し0.001とする。突然変異が生じた遺伝子はランダムな値が付加される。

2.5 環境収容力分布

個体群は式(4)で定義した環境収容力分布に依存して成長する。環境収容力分布の共分散構造と表現型分散との関係を調べるために、共分散行列を以下のように定める。

$$V_k^{-1} = I + \alpha V_\alpha^{-1} \quad (6)$$

ここで、 V_α は単位行列に加わる共分散を表す。 V_α の要素は、{1, -1, 0}のいずれかの値で、それぞれ正、負、無相関を表す。本研究では、共分散構造をFig. 3のように設定する。例えば2つの表現型組{1-8}, {9-16}において、組内で正または負の相関をもつ。つまり環境収容力分布は、共分散行列の主成分に平行な方向に対して、 α が大きいほどなだらかな形状をもつ。これとは対照的に組間では無相関であるとする。 $\alpha=0$ のときは、共分散構造は対称的になり環境収容力分布は正規ガウス分布となる。 α の値の変化に対する表現型分散とGRNの構造を調べることで、頻度依存選択とGRNのmodularityの進化要因を分析する。

2.5 Modularityの評価指標

ネットワークのmodularityは、module内の結合の総和とmodule間の結合の総和の差で定量化する方法[2]が主流である。環境収容力分布を上記の共分散構造 V_α で与えた場合、興味があるのは遺伝子組{1-8}, {9-16}をそ

れぞれmoduleとした場合のmodularityである。本研究ではGRNのModularityの指標 Q を以下の式で定義する。

$$Q = \frac{1}{\sum_{i,j} w_{ij}} \left[|w_{ij}|_{i,j \in a} + |w_{ij}|_{i,j \in b} - |w_{ij}|_{i \in a, j \in b} - |w_{ij}|_{i \in b, j \in a} \right] \quad (7)$$

$$a = \{1, 2, \dots, 8\}, \quad b = \{9, 10, \dots, 16\}$$

つまり、遺伝子組{1-8}と{9-16}の組内で結合が密で、組間で結合が疎であるほど指標 Q は大きくなる。式(7)の定義上、 $-0.5 \leq Q \leq 0.5$ であり、GRNがランダムな結合状態のとき $Q=0$ に近くなる。

3. シミュレーション結果

3.1 Modularityの進化

はじめに、 $\alpha=20$ としたときのmodularity進化を調べた。各世代におけるmodularity指標 Q の変化をFig. 4に示す。実線は個体群における Q の平均値で、縦の直線は個体群における Q の最大値と最小値を結んだ線である。初期世代におけるGRNの結合はないので $Q=0$ である。世代が進むにつれ、GRNのmodularityが増加した。約2000世代までmodularityは増加し、それ以降は、ある一定の値でmodule構造が維持された。また、 α をかえた場合の Q の変化をFig. 5に示す。 α が大きくなるにつれてmodularityが増加しているため、環境収容力の共分散構造が、modularity進化の一要因と考えられる。

さらに進化したGRNを具体的に調べるために、10000世代における死亡率の順位が中間の個体のGRNを選び、その個体のGRNをFig. 6に示す。ネットワークはバネモデル[16]に基づき描画した。さらにGRNのModule内及びModule間同士の結合の個体群における平均値をFig. 7に示す。環境収容力分布の共分散値が大きい表現型の組における遺伝子間の結合が密になっていることが確認された。これとは対照的に、分布が無相関である遺伝子間の結合は疎になっていることが確認された。

3.2 遺伝的多型とGRNにおけるハブ

上記のシミュレーションにおける、環境収容力分布の形状、特にその共分散構造とGRNのmodule構造との関係を詳しく調べるために、表現型分散とそれを促すGRN構造に関して分析した。

はじめに、どの遺伝的変異が表現型分散に影響を与えているかを同定するために、個々の遺伝子に対し、activationまたはinactivationをし、それらに対する表現型の応答を計測した。その結果、module {1-8}, {9-16}

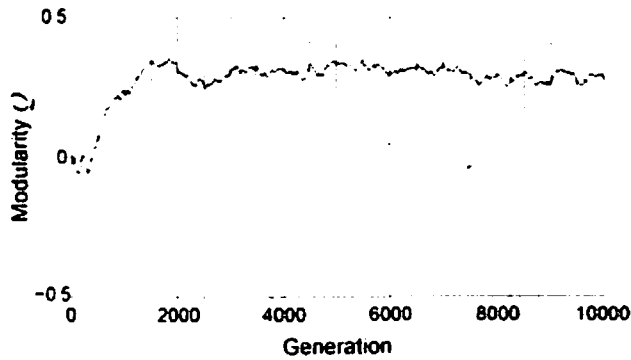


Fig. 4 Evolution of modularity in networks

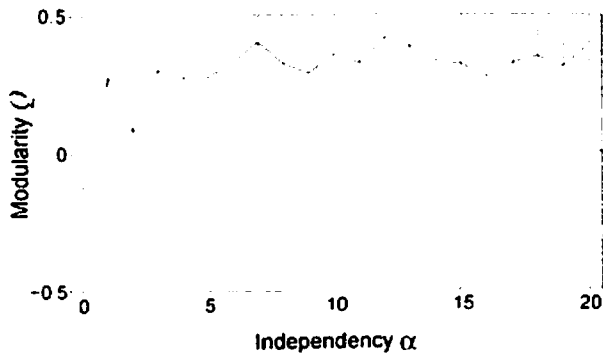


Fig. 5 Modularity and covariance of environmental capacity distributions

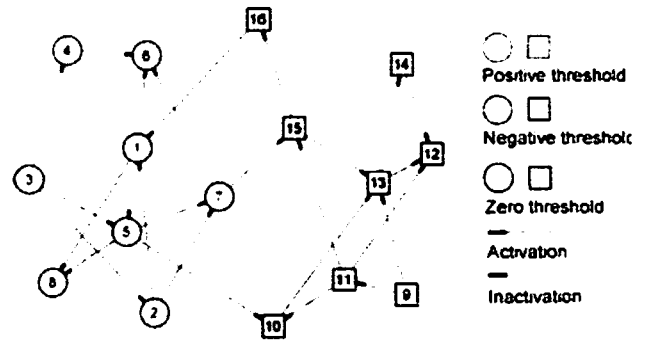


Fig. 6 Evolved gene regulatory network

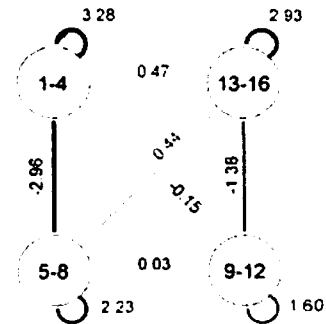


Fig. 7 Averages of bindings after 1000 generations

内で、それぞれ遺伝子 3, 9 に対して特徴的な表現型変異が確認された (Fig. 8)。まず、遺伝子 3 を activation すると遺伝子 {1-4} と {5-8} はそれぞれ active, inactive な表現型変異がみられた。逆に inactivation すると、逆の結果がみられた。このことから、遺伝子 3 は表現型組 {1-8} の変異をもたらす module {1-8} のハブとなっていてと考えられる。また、遺伝子 9 についても同様に表現型組 {9-16} に変異をもたらすハブになっていることが確認された。また遺伝子 3, 9 に対する操作は、異なる module の表現型変異にはほとんど影響を与えなかった。これは、遺伝子組 {1-8}, {9-16} 間で結合が疎であり、互いの発現に影響を与えない GRN 構造であるためであると考えられる。

さらに遺伝子 3, 9 の遺伝的変異に対する表現型分散を調べた結果を Fig. 9 に示す。ここで [00], [0+], [+0], [++] は、 $[\theta_i \theta_j]$ の正負を表している。これにより、各 module 内にハブとなるような遺伝子が進化的に獲得され、module に属する表現型のみに対して特異的に変異を与えていることが確認された。

3.3 モジュール進化を促進する種内競争効果

これまでの結果から、各 module 内の特定の遺伝子に多型が存在し、そのため特定の方向への表現型分散が生じることが確認された。さらに表現型分散が進化的に好まれる理由と考えられる、種内競争効果に対する modularity の進化を調べた。

種内競争効果に対する modularity と表現型変異の変化をそれぞれ Fig. 10-11 に示す。種内競争が強くなると modularity が増加し、表現型変異も大きくなることが確認された。このことから、種内競争が存在する場合、表現型変異が大きくなるような GRN が選択されることが考えられる。この変異が許されるのは、環境収容力分布の相関が大きい方向、つまり分布の主成分方向への変異であると考えられる。

4. 考察と結論

本研究では、表現型の頻度依存的に適応度が決まる環境下で選択圧をうける、個体ベースモデルを構築し、進化シミュレーションにより GRN の進化過程、特にネットワークの modularity の進化に関して解析を行っ

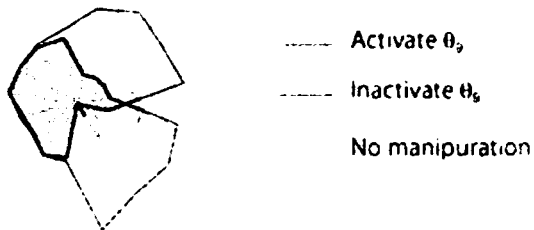
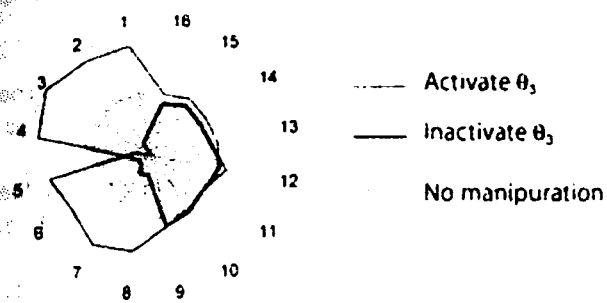


Fig. 8 Phenotypic responses for gene manipulation

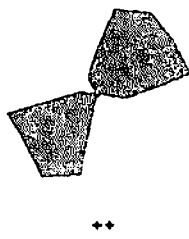
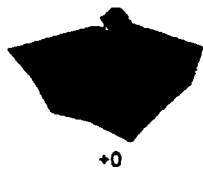
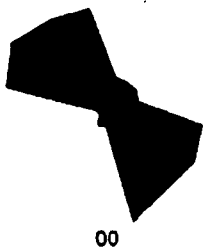
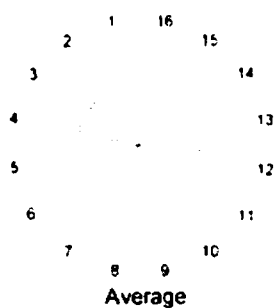
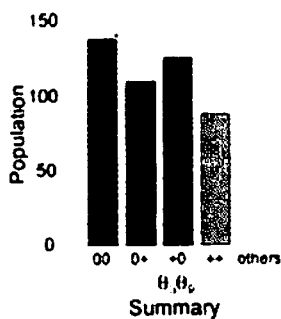


Fig. 9 Phenotypic variances and genetic polymorphisms

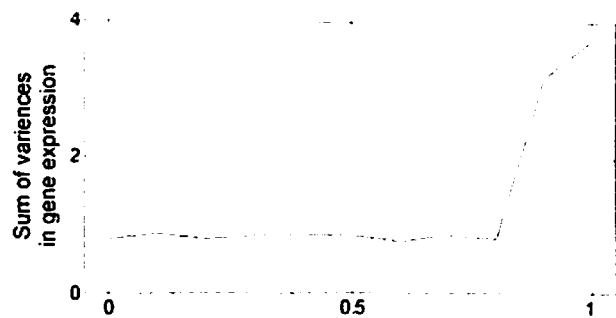


Fig. 10 Phenotypic variances increase with intraspecific competitions

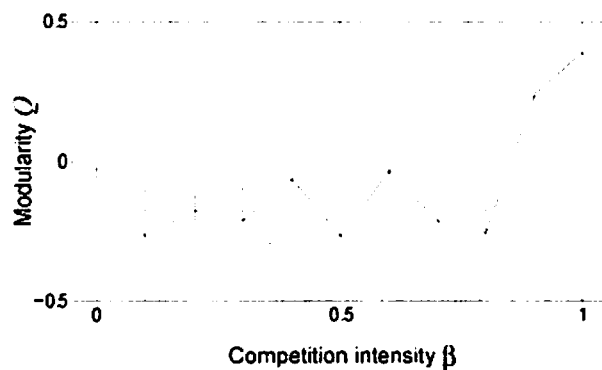


Fig. 11 Evolution of Modularity by intraspecific competitions

た。その結果、環境収容力分布の共分散の主成分方向に依存して、表現型分散がみられること、さらにその表現型分散が生じるような遺伝子発現の構造として、modularity が大きい GRN が選択されるという結果を得た。

これまでに、変動する環境化で方向性選択が繰り返して生じ、GRN の modularity 進化が促進されるという多くの研究結果が報告されていた。これに対し本研究では環境収容力分布は変動せず一定であったとしても GRN の modularity は進化するという示唆を与えた。

さらに module 内に表現型分散の主成分を決定づけるハブとなる遺伝子が確認された。これは実際の生物の進化と矛盾しない。例えばダーウィンフィンチにおけるくちばしの形態形成を担う CaM や BMP4[13-14] がそれにあたると考えられる。これらの例は同所的種分化に関して興味深い対象であり、そのような反応ネットワークのハブとなるような遺伝子や物質、ならびに modularity の進化要因に関して多くの研究がなされている。本研究で得られた結果から、環境収容力分布の共分散性と頻度依存的な選択圧が、ネットワーク modularity とハブの進化に寄与しているということが

示唆された。

本モデルによって示唆された modularity 進化過程をまとめる。頻度依存選択下では、共分散の主成分方向に依存して、つまり環境収容力分布を埋め尽くすように集団の表現型分散が広がるよう選択圧がかかる。その際、共分散の主成分が複数ある環境収容力分布では、表現型の組に対応するそれぞれの遺伝子組間で、発現を邪魔しないような GRN が好まれ、結果的にネットワークは分断される。よって GRN の modularity の維持される機構が働いているということが示唆された。

謝辞

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)(No. 22760289), ならびに特定領域研究「身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現」-移動知の構成論的理解-(No. 17075007)によって行われた。

参考文献

- [1] Wagner, G. P., Pavlicev, M. & Cheverud, J. M. (2007). The road to modularity. *Nature Reviews Genetics* 8, 921-931.
- [2] Newman, M. E. and Girvan, M. (2004). Finding and evaluating community structure in networks. *Phys. Rev. E* 69, 026113.
- [3] Newman, M. E. (2006). Modularity and community structure in networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 8577-8582.
- [4] Sole, R. V. and Fernandez, P. (2003). Modularity "for free" in genome architecture. arXiv: q-bio.GN/0312032v1
- [5] Wagner, A. (2005) Robustness, evolvability, and neutrality. *FEBS. Lett.* 579: 1772-1778.
- [6] Pigliucci, M. (2008). Is evolvability evolvable? *Nat Rev Genet.* 9, 75-82.
- [7] Campillos M, von Mering C, Jensen LJ, Bork P (2006) Identification and analysis of evolutionarily cohesive functional modules in protein networks. *Genome Res* 16: 374-382.
- [8] Chen, Y. and Dokholyan, N. V. (2006). The coordinated evolution of yeast proteins is constrained by functional modularity. *Trends Genet.* 22, 416-419.
- [9] Kashtan N, Alon U. (2005): Spontaneous evolution of modularity and network motifs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102: 13773-13778.
- [10] Kashtan N, Mayo A. E, Kalisky T, Alon U. (2009). An Analytically Solvable Model for Rapid Evolution of Modular Structure. *PLoS Comput Biol* 5(4): e1000355. doi:10.1371/journal.pcbi.1000355
- [11] Crombach, A, Hogeweg, P. (2008). Evolution of Evolvability in Gene Regulatory Networks. *PLoS Comput. Biol.* 4 (7). e1000112 doi:10.1371/journal.pcbi.1000112
- [12] Li F, Long T, Lu Y, Ouyang Q, Tang C (2004). The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 4781-4786.
- [13] Dieckmann, U. and Doebeli, M. (1999). On the Origin of Species by Sympatric Speciation. *Nature.* 400. 354-357.
- [14] Abzhanov, A., Protas, M., Grant, B. R., Grant, P. R., and Tabin, C. J. (2004): The calmodulin pathway and evolution of elongated beak morphology in Darwin's finches. *Nature* 442:563-567.
- [15] Abzhanov, A., Kuo, W.P., Hartmann, C., Grant, B.R., Grant, P.R., and Tabin, C.J. (2006). The calmodulin pathway and the evolution of elongated beak morphology in Darwin's finches. *Nature* 442: 563-567.
- [16] Eades, P. (1984). A heuristic for graph drawing. *Congressus Numerantium*, 42:149-160.

23nd SICE Symposium on Decentralized Autonomous Systems
January 29-30, 2011, Hokkaido

第 23 回自律分散システム・シンポジウム

資 料

期 日：2011年 1月29日(土), 30日(日)

会 場：北海道大学中央キャンパス総合研究棟1号館

The logo for SICE (The Society of Instrument and Control Engineers) is displayed in a bold, black, sans-serif font. The letters 'S', 'I', 'C', and 'E' are connected, with a small registered trademark symbol (®) to the right of the 'E'.

企 画：自 律 分 散 シ ス テ ム 部 会
主 催：公益社団法人 計測自動制御学会 システム・情報部門
The Society of Instrument and Control Engineers

協 賛：システム制御情報学会、電子情報通信学会、電気学会、情報処理学会、
人工知能学会、日本ロボット学会、日本機械学会、精密工学会、
日本神経回路学会、日本生体医工学会、応用物理学会、
日本生物物理学会、化学工学会、Japan Chapter of IEEE Control Systems
Society、Japan Chapter of IEEE Systems, Man, and Cybernetics、
日本比較生理生化学会、ニューロエソロジー談話会

カタログ番号 11 SY 0002