

スマートセル構築のためのネットワークモデル構築技術と適用

(産総研生物プロセス¹・産総研細胞分子工学²・産総研 CBBDOIL³) ○油谷 幸代^{1,2,3}・石谷 孔司¹・Pui Shan Wong²・Adrien Rougny²

Development of Gene Regulatory Network Modelling for Smart Cells (¹Bioproduction Research Institute, AIST, ²Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, AIST, ³Computational Bio-Big Data Open Innovation Laboratory, AIST,) Sachiyo Aburatani,^{1,2,3} Koji Ishiya,¹ Pui Shan Wong,² Adrien Rougny,²

In bioproduction field, improvement of productivity is one of the important themes. Usually, we utilize some empirical methods to improve the microbial productivity, but these methods need long term and high cost. In this project, we developed computational approach to infer the regulatory factors for microbial production. To improve the microbial ability for bioproduction, clarification of mechanism, when host microorganism produces the target compounds, is important.

In this project, we developed the following methods to realize bioproduction systems in host microorganisms:

1. Gene selection for network modelling
2. Network modelling to infer the regulatory mechanism
3. Target gene identification from the inferred network model

We applied statistical network modelling methods, based on Structural Equation Modelling, to reveal the mechanism of bioproduction systems in this project. By using these methods, we can obtain causal relationships between genes and productivity as visualized graph. This graph indicates regulatory factors for target productivity (sometimes cell growth or so), and bottleneck points within the bioproduction systems. Our developed methods are useful for improvement the productivity in microbial bioproduction. We utilize the whole gene expression data for modelling, thus we can find unknown regulatory factors. These methods will be one of new and systematic approaches for microbial breeding in Bioproduction field.

Keywords : Network Modelling; Regulatory Mechanism; Structural Equation Modelling; Gene Expression profile

微生物による物質生産の現場における重要な課題の一つに、宿主微生物の有する生産性の向上が挙げられる。この課題の解決方法として、従来、実験的な手法による微生物育種が多数行われてきた。この育種方法は確実に高生産性の宿主微生物を獲得することができるが、時間的・金銭的コストがかかることが問題であり、現在の世界的競争に対抗することが困難になってきた。そこで、我々は情報解析技術を利用することで、宿主微生物において育種ターゲットとなる改変候補遺伝子を効率的に探索する技術を開発した。

微生物による効率的物質生産を実現するためには、物質生産時に微生物細胞内で起こっている現象メカニズムを理解し、それを一つの稼働システムとして制御することが必要である。本研究では、この生体細胞内における複雑な「システム」を理解し活用するために、以下3つの技術を開発した。

- ・物質生産に寄与している**遺伝子群の選択技術**の開発
- ・物質生産システムの**ネットワークモデル構築**技術の開発
- ・モデルからの**改変候補遺伝子の提案**

遺伝子間の制御関係・因果関係を明らかにするために構造方程式モデリングを基盤とした統計的手法を活用し、遺伝子の発現制御ネットワークモデルの構築を行った。構築した発現制御ネットワークモデルでは、物質生産時に宿主微生物内で起こっている現象がシステム制御図のように表現されることから、遺伝子群と向上させたい機能（ターゲット物質の生産量や細胞数など）の因果関係をグラフとして可視化することが可能になる。これにより、物質生産時に生体細胞内で起こっているプロセス工程におけるボトルネック探索や効率化に必要な改変操作ポイント探索が可能になった。

本講演では、これまでに開発してきた技術の紹介およびその適用例について紹介する。

1) Inference of Regulatory System for TAG Biosynthesis in *Lipomyces starkeyi*. S. Aburatani, K. Ishiya, T. Itoh, T. Hayashi, T. Taniguchi, H. Takaku, *Bioengineering*. **2020**, 7(4), 148.