

# 以遺傳與類神經網路混合演算法建立人類癌症相關之基因調控模組

蔣榮先\*、趙士儀

國立成功大學資訊工程系

Email: [jchiang@mail.ncku.edu.tw](mailto:jchiang@mail.ncku.edu.tw)

BMC BIOINFORMATICS, Vol 8, 91, 2007

## 基

因調控網路與系統生物學(systems biology)研究是一項最新跨領域學門，它結合了微陣列技術、資訊與計算方法來發現生物醫學知識。生物的細胞會規律地進行DNA複製，染色體分離以及有絲分裂，形成細胞週期(cell cycle)。要瞭解這些參與在細胞週期中的基因如何被調控，分析哪些轉錄因子(transcription factors)為主要調控細胞週期現象，以及瞭解這些轉錄因子又調控了那些目標基因(target genes)是非常重要的。轉錄因子為基因表現的調控因子，轉錄因子必需辨認目標基因的序列上游有段被稱為啟動子(promoter)的特殊序列，以便在適當的時機黏合該啟動子並開啟目標基因的表現，也藉此控制目標基因表現的程度。轉錄因子與目標基因之間的關係控制許多重要的生理作用；例如面對環境變化及生長發育的處理機制等，如果轉錄因子有某些缺陷或者是調控關係出了差錯，則可能引發疾病(例如癌症)。因此，本研究透過電腦及演算法分析微陣列資料，試圖找出與癌症相關的基因調控模組，協助瞭解在細胞週期中的致癌基因(oncogene)與其它基因之間的調控關係。



近年來，與分析基因調控模組相關的研究論文已大量發表於生物資訊相關的期刊中，這些研究文獻大至可分為以下幾類說明：

1. 使用貝式網路(Bayesian Network)或動態貝式網路(Dynamic Bayesian Network)分析基因與基因之間的因果關係。
2. 使用微陣列單點資料或時間序列(time series)類型資料分析基因之間的調控關係。
3. 不同物種的基因調控模組研究，包括酵母菌、細菌以及人類。

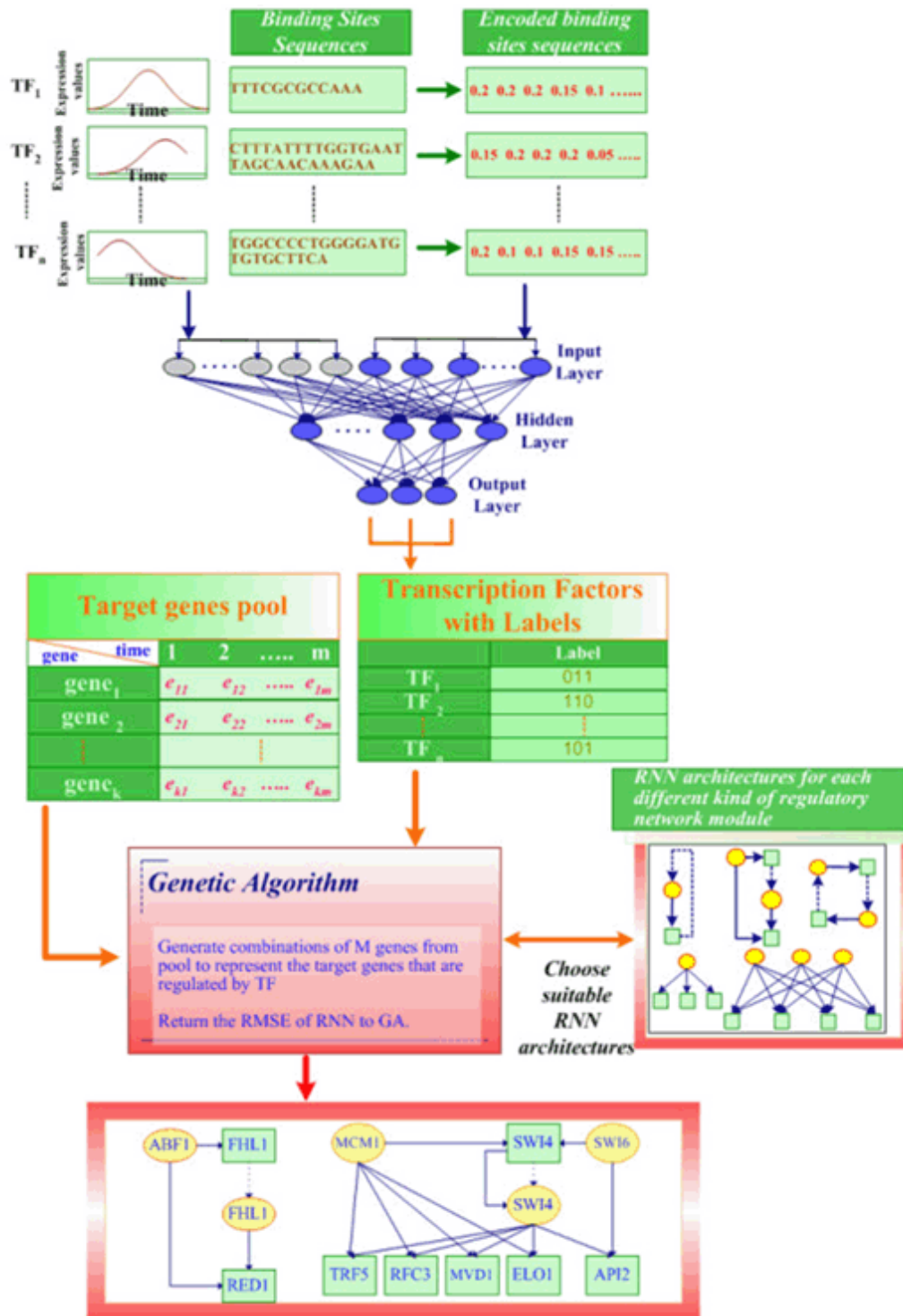
上述的文獻，雖然可成功的找出基因之間的調控模組(或稱基因調控網路)，然而，這些文獻並沒有提及基因調控關係中的回饋(feedback)與前向調控(feed-forward)現象。本研究將針對基因調控關係中的回饋機制與前向控制現象，做一深入探討，並且利用類神經網路中的迴傳式類神經網路(Recurrent Neural Network)建構具有回饋式與前向調控關係的基因調控模組。

### ■本研究之資料集

1. 微陣列資料: 人類癌細胞(Hela)資料。
2. 調控因子黏合序列(transcription factors binding sites, TFBS): 由TRANSFAC、YPD等資料庫下載。
3. 基因調控模組樣板: 包含自我回饋控制(auto-regulate motif)的基因調控樣板，前向調控樣板(feed-forward regulate motif)，單一輸入樣板(single input motif)，以及多輸入樣板(multi-input motif)等。

### ■演算法之流程圖

本研究方法是採用迴傳式類神經網路與遺傳演算法搭配，找出某個轉錄因子的受調控目標基因有哪些。首先，我們先採用一RBF分類器，試圖將輸入的轉錄因子做一分類，確認這些轉錄因子符合基因調控模組樣板中的哪一類型。接著，依照分類器輸出的類別，挑選適當的迴傳式類神經網路架構，並且藉由遺傳演算法模擬生物物競天擇中選擇(Selection)與突變(Mutation)的特性，從基因群(gene pool)中找出該轉錄因子的目標基因有哪些。我們將演算法的流程以圖形的方式表達如下：



圖一 演算法之流程

E2F1基因已經在生物實驗中被證實為一個造成細胞週期的關鍵基因，它出現在p16/RB/E2F的調控路徑中(regulatory pathway)，在我們的實驗結果中亦找到了受到E2F1調控因子調控的相關目標基因。同樣地，P53、CDC6與PCAF等基因，都是可能與癌症有關的基因，這些基因都出現在我們實驗結果中的基因調控模組內，並且也找出了受它們前向控制的調控目標基因。本研究最大的突破在於，我們的方法除了可以找

出基因調控模組之外，並同時可以建構出具有回饋機制的調控因子及其目標基因的調控模組，以及具有前向式控制的調控因子與其目標基因的調控模組。此外，因為方法的特性，所需要的微陣列晶片必需是時間序列的資料類型，如此一來，才有辦法在資料集中找出與細胞週期有關的基因調控模組，當然，此類的研究比單點時間微陣列晶片資料分析，更具備了系統生物學所需要的”全面性觀察”的觀念。最重要的是，除了細胞週期的分析之外，期待未來此方法可以很容易的應用到其他生化反應，例如新陳代謝以及因應外在環境改變的基因調控模組，能夠更深入的瞭解生物現象。

*Copyright 2009 National Cheng Kung University*