2002年 3月 5日

PrefixSpan法を用いた モチーフ発見システム

広島市立大学 情報科学部
蒲原朋樹, 森康真, 北上始, 黒木進

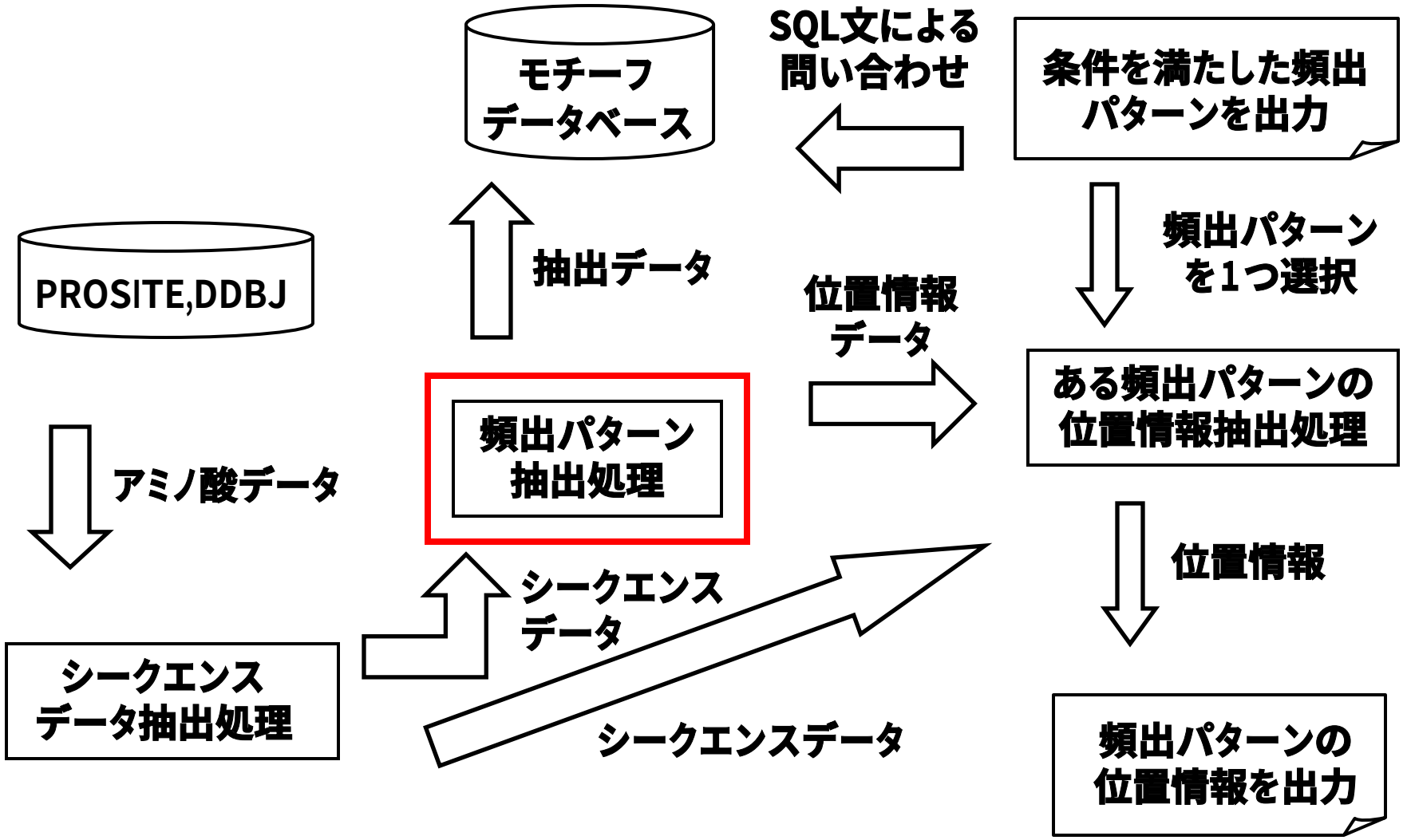
背景

- 大規模な分子生物学データベースの利用
  - DNA配列データ，アミノ酸配列データ等
- モチーフの発見
  - マルチプルアライメントの使用
  - 最適に並び変えることによる共通パターンの抽出
  - 全ての共通パターンを求めることが困難

研究内容

- PrefixSpan法の改良
  - 可変ギャップ法
  - 固定ギャップ法
- インタフェースの作成
  - モチーフ発見の支援

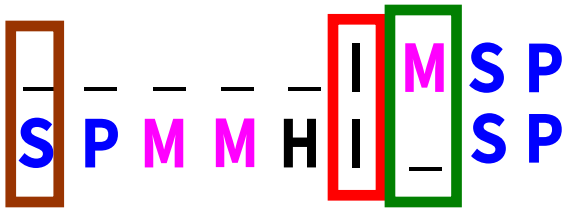
システムの処理手順


モチーフ
データベース
SQL文による
問い合わせ
条件を満たした頻出
パターンを出力
PROSITE,DDBJ
抽出データ
頻出パターン
を1つ選択
位置情報
データ
ある頻出パターンの
位置情報抽出処理
頻出パターン
抽出処理
アミノ酸データ
位置情報
シークエンス
データ
シークエンス
データ抽出処理
シークエンスデータ
頻出パターンの
位置情報を出力

マルチプルアライメント

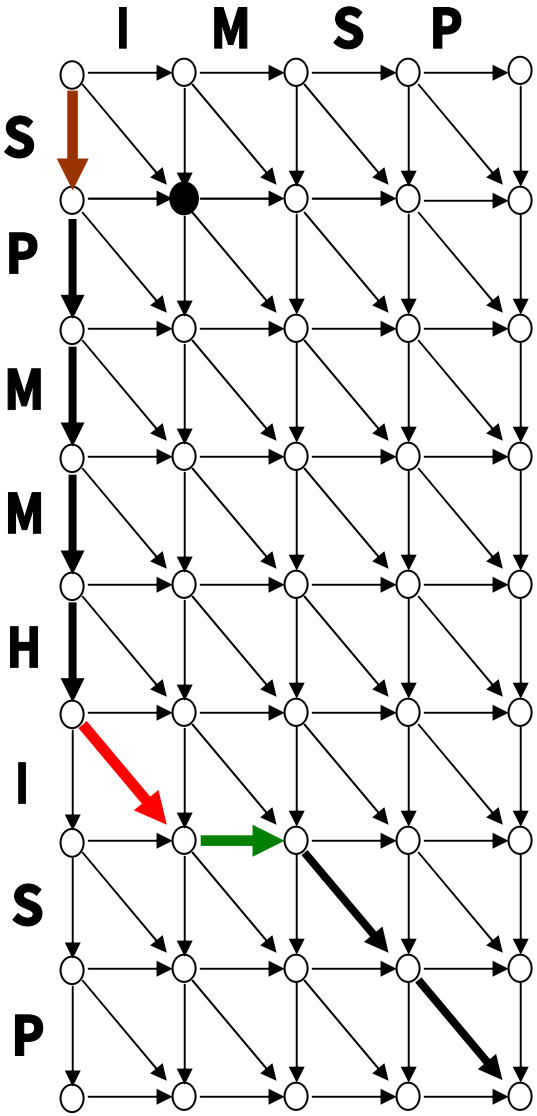
2つの配列（シークエンス）を対象とするDP法を考える

DP法によって，2つのシークエンスを最適に並びかえる（ギャップを挿入する）



解（共通パターン）を全て求めることができない

3つ以上の配列を対象とする場合，2つの配列を比較した結果を利用することにより求める



PrefixSpan法 その1

最小支持率を満たした共通パターンを短いパターンから抽出する (頻出パターン)

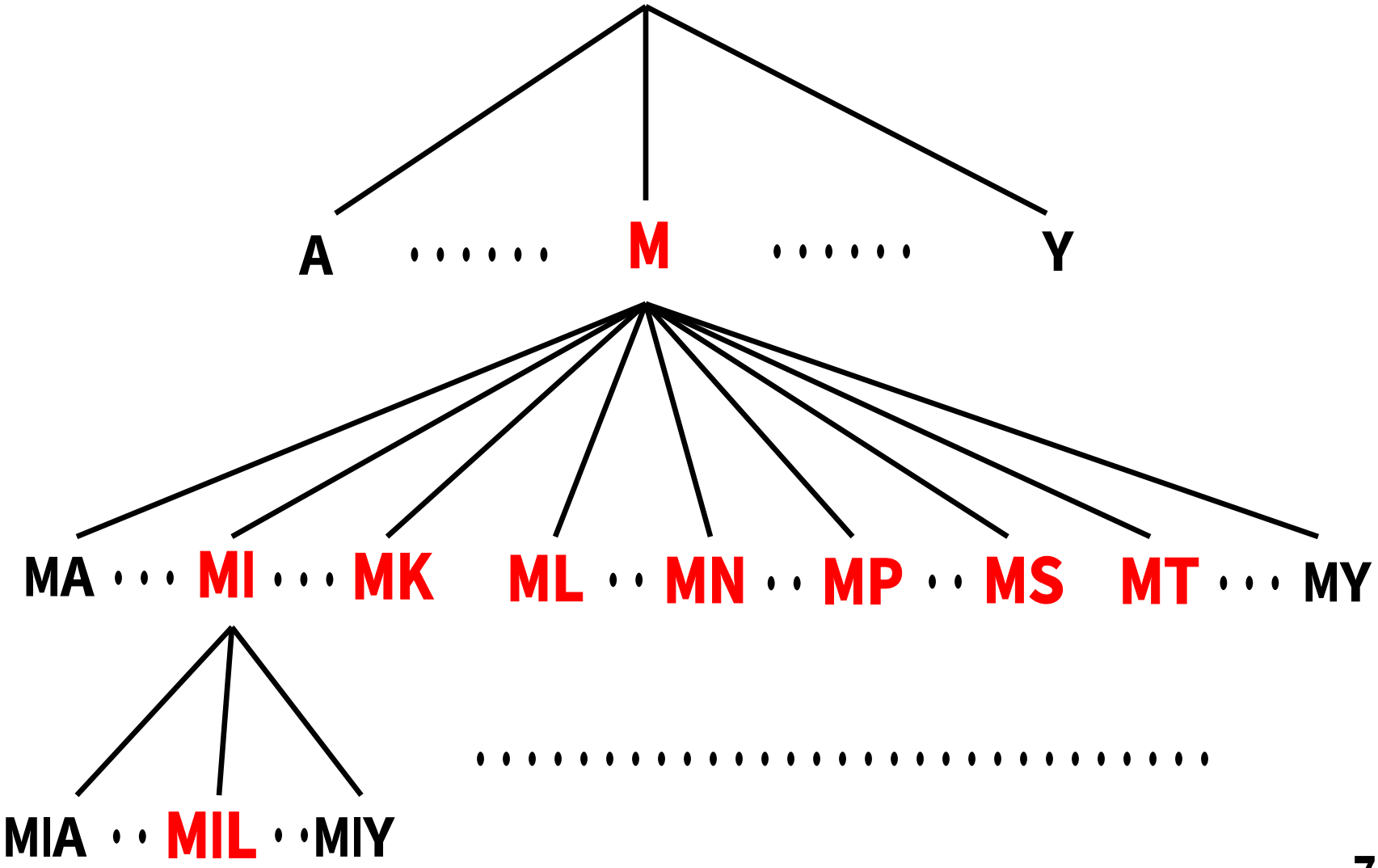
MFKALRTIPVILNMNKDSKL
MSPNPTNIHTGKTLR

最小支持率100%を満たす頻出パターンM

MFKALRTIPVILNMNKDSKL → M3L
MSPNPTNIHTGKTLR → M12L 数字はギャップ数

頻出パターンMを用いて，接頭辞Mを持つ長さ2の頻出パターンを抽出する
(Projected Databaseを作成する)

PrefixSpan法 その2



PrefixSpan法の改良

- ギャップ制限を導入する
- 抽出される頻出パターンに対して，2種類の改良方法を提案する
  - 可変ギャップ法：異なるギャップ数を持つパターンは同じパターンと見なす方法である
  - 固定ギャップ法：ギャップ数が異なる場合，異なるパターンと見なす方法である

可変ギャップ法 その1

ギャップ制限を導入することにより，頻出パターンを絞る（最小支持率100%，最大ギャップ数3）

MFKALRTIPVILNMNKDSKL

MSPNPTNIHTGKTLR

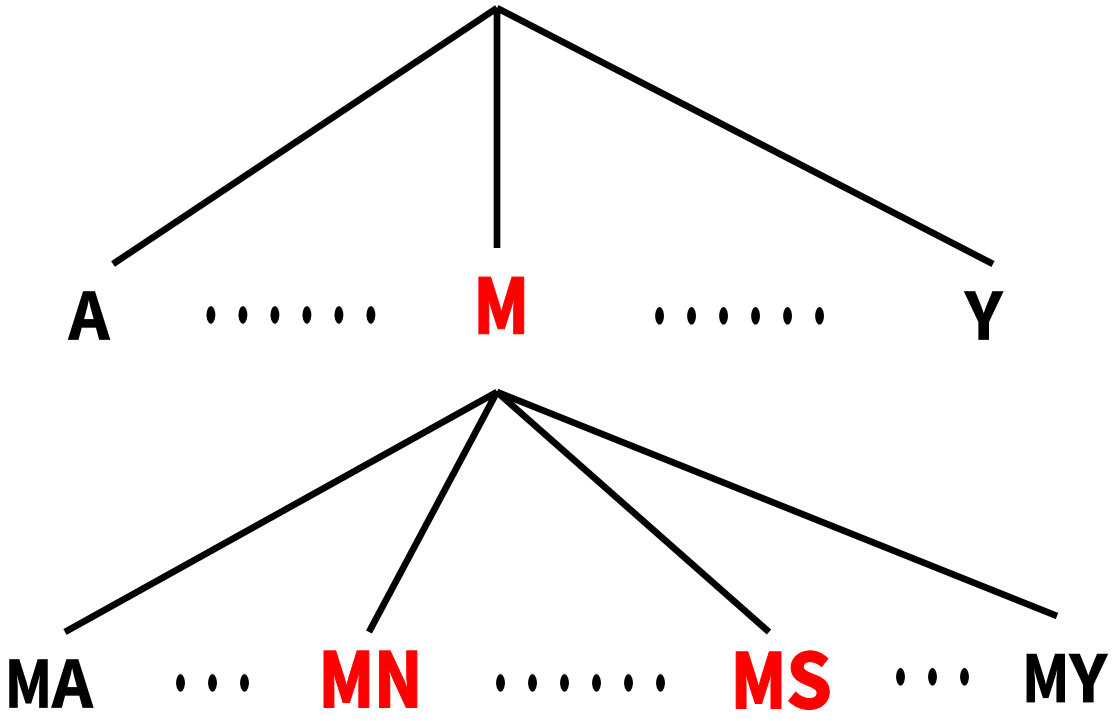
1つのシークエンスに対し，複数の頻出パターンを考慮する

MFKALRTIPVILNMNKDSKL

MSPNPTNIHTGKTLR

Projected Databaseの範囲について，最大ギャップ数を考慮する

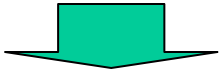
可変ギャップ法 その2



長いシークエンスやギャップ数を大きく設定した場合，
頻出パターンが多く抽出される

固定ギャップ法

最大ギャップ数を増やした場合の頻出パターンの絞込み



ギャップ数ごとに区別して、頻出パターンを抽出

例）MSALDSL
MLBLAAL

最小支持率100%，最大ギャップ数5

MAとMLを抽出することを考えてみる

可変ギャップ法の場合

MA,MLともに抽出される（MとA,Lの間隔が5文字以内）。

固定ギャップ法

MAに関しては、同じギャップ数を持つMAがないため、抽出されない。

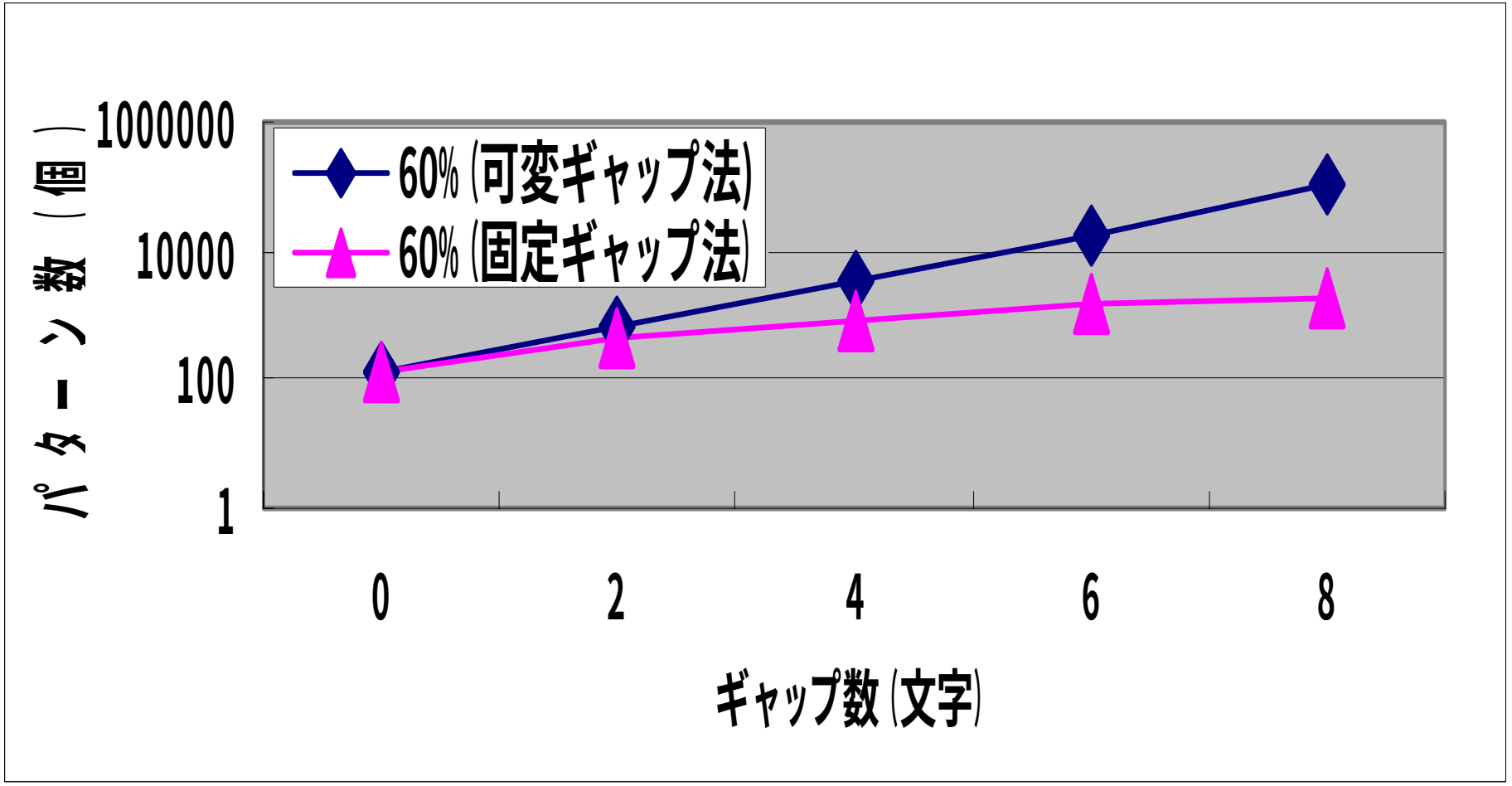
MLに関しては、M2LとM5Lが抽出される。

モチーフ抽出の例

データセット	モチーフ	モチーフの支持率 (%)
データセット1	H3H7C2C (Zinc Finger)	69
データセット2	F3GC6[FY]5C (Kringle)	94 (Fの方)

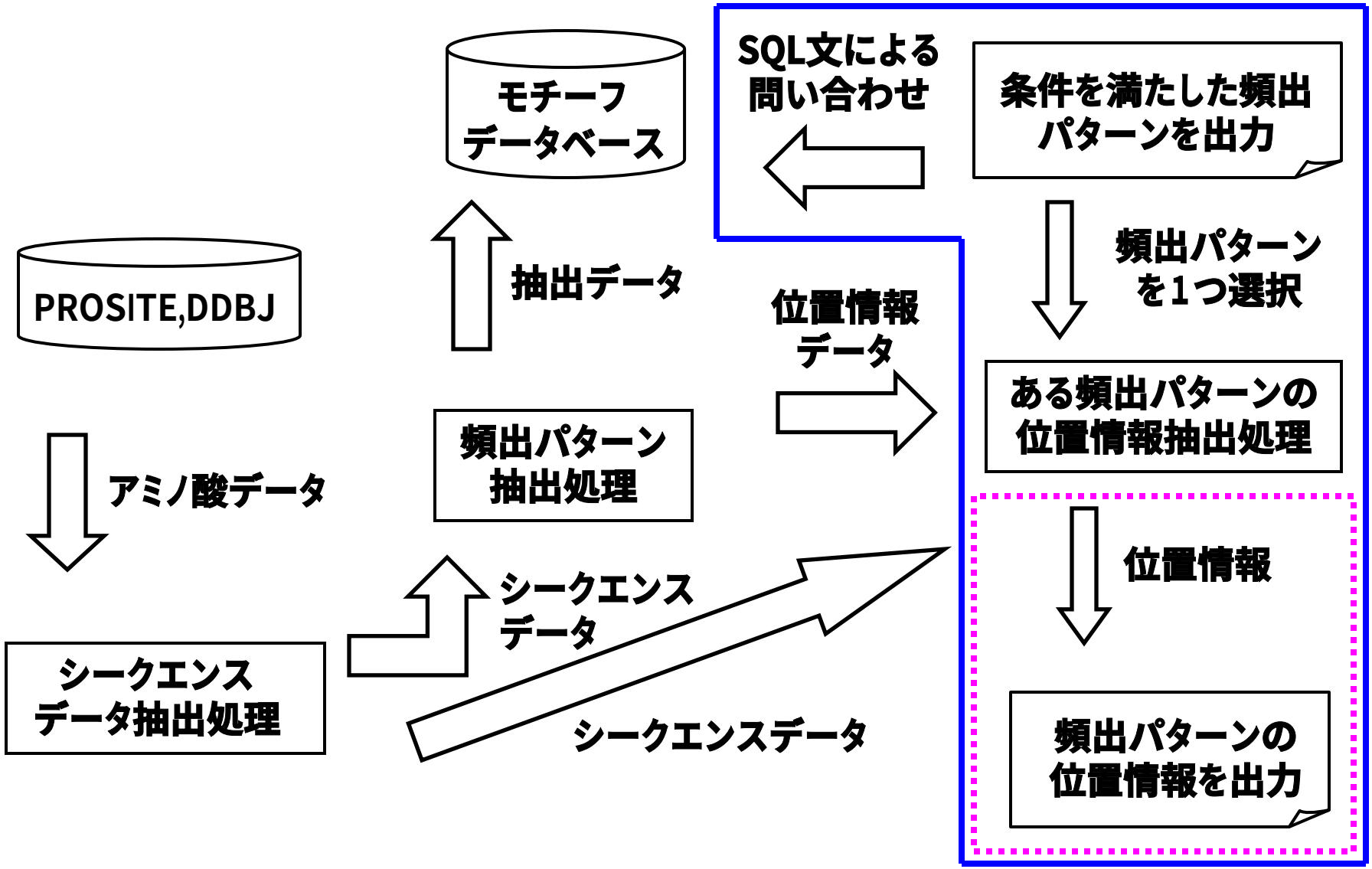
Kringleのパターン[FY]の部分は，FかYのどちらかという意味

測定結果



データセット1について，行った (使用データのスライド参照)

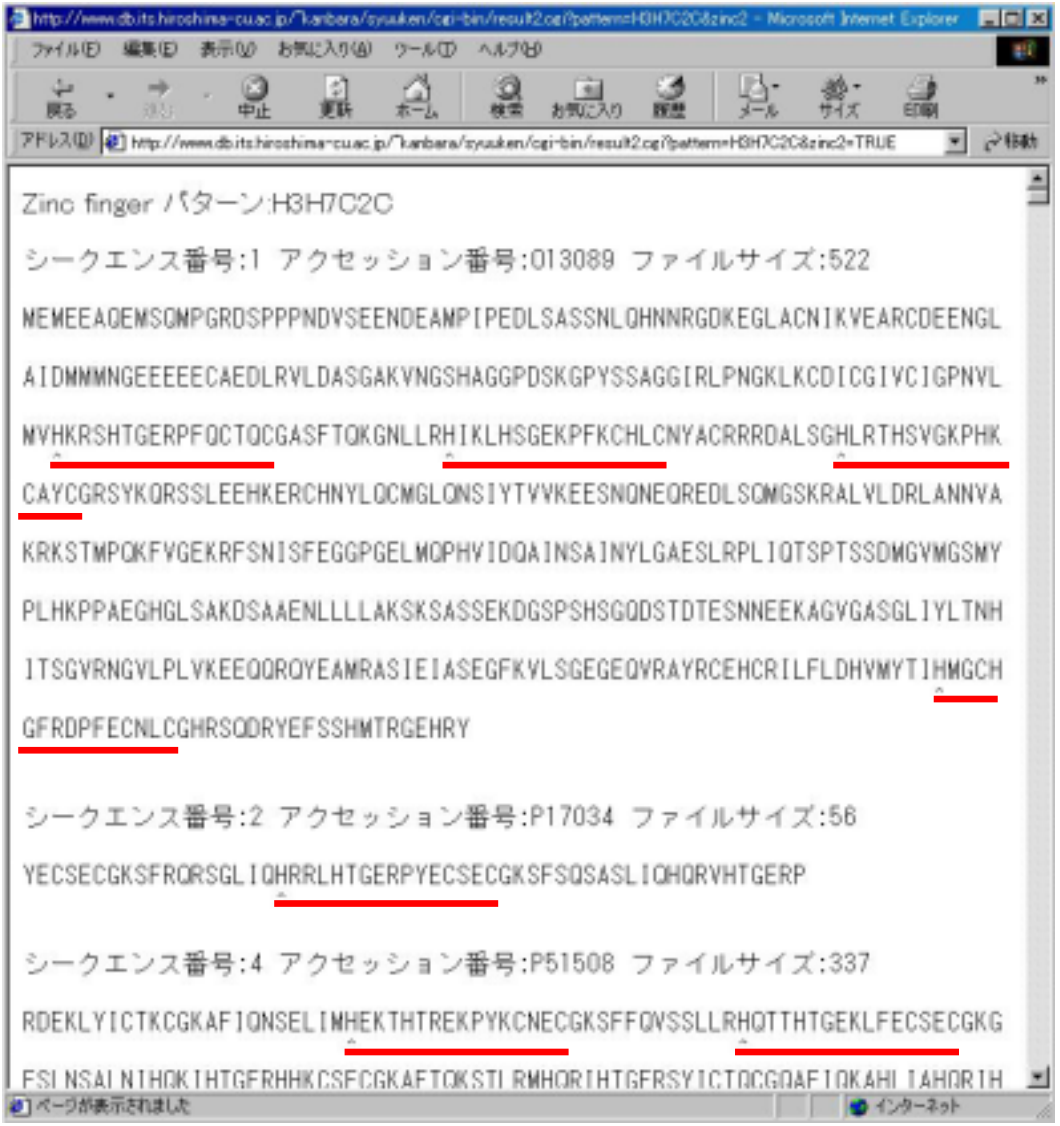
システムの処理手順


モチーフ
データベース
SQL文による
問い合わせ
条件を満たした頻出
パターンを出力
PROSITE,DDBJ
抽出データ
頻出パターン
を1つ選択
位置情報
データ
ある頻出パターンの
位置情報抽出処理
アミノ酸データ
頻出パターン
抽出処理
位置情報
シークエンス
データ
シークエンス
データ抽出処理
シークエンスデータ
頻出パターンの
位置情報を出力

インタフェース(位置情報)

Zinc Finger のモチーフである H3H7C2Cの位置情報

右図より，パターンの位置や数に関係なく，パターンが抽出されている



まとめ

- PrefixSpan法の改良
  - 可変ギャップ法，固定ギャップ法を提案することにより，頻出パターンを絞ることを可能にした
- インタフェースの作成
  - 固定ギャップ法により、抽出された頻出パターンをさらに細かく出力することが可能である
  - マルチプルアライメントと比べて，抽出パターンの取りこぼしがない

今後の課題

- 複数通りのパターンを持つ頻出パターンの抽出
  - 前提知識を用いたパターン発見
    - 例) アミノ酸FとYは構造が似ているため，同一のものとみなす (KringleのF3GC6 [FY]5C：ただし，先頭のFは例外)
- インタフェース部分の拡張
  - 複数のパターンの位置情報を同時に表示する
  - モチーフの包含関係が見つかりやすくなる

分子生物学データベース

- DNA配列データ
  - アデニン、グアニン、シトシン、チミンと呼ばれる4つの塩基が鎖状に結合した配列構造 (アルファベットのA, T, G, Cで表現)
- アミノ酸配列データ
  - 20種類のアミノ酸が鎖状に結合した配列構造 (B, J, O, U, X, Zを除いた20のアルファベットで表現)

モチーフ

- Zinc Finger
  - 植物の成長因子
- Kringle
  - アルツハイマー病にかかる可能性がある人に見られるモチーフ

開始位置の記憶方法（長さ1）

行：アミノ酸を表す20のアルファベット（固定）

列：シークエンスデータの件数（データ数により変動）

開始位置に関しては，複数存在するため，線形リストに格納する

Nは，NULL文字

	支持率	10			20
A	50%	5	N		N
C	0%	N			N
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
M	100%	2	15	N	2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

開始位置の記憶方法 (長さ2)

MのProjected Database

番号 10

MFKALRTIPVILNMNKD
SKL

番号 20

MSPNPTNIHTGKTLR

	支持率	10		20	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
D	50%	18	N	N	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
N	100%	16	N	5	N
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
S	100%	19	N	2	N
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

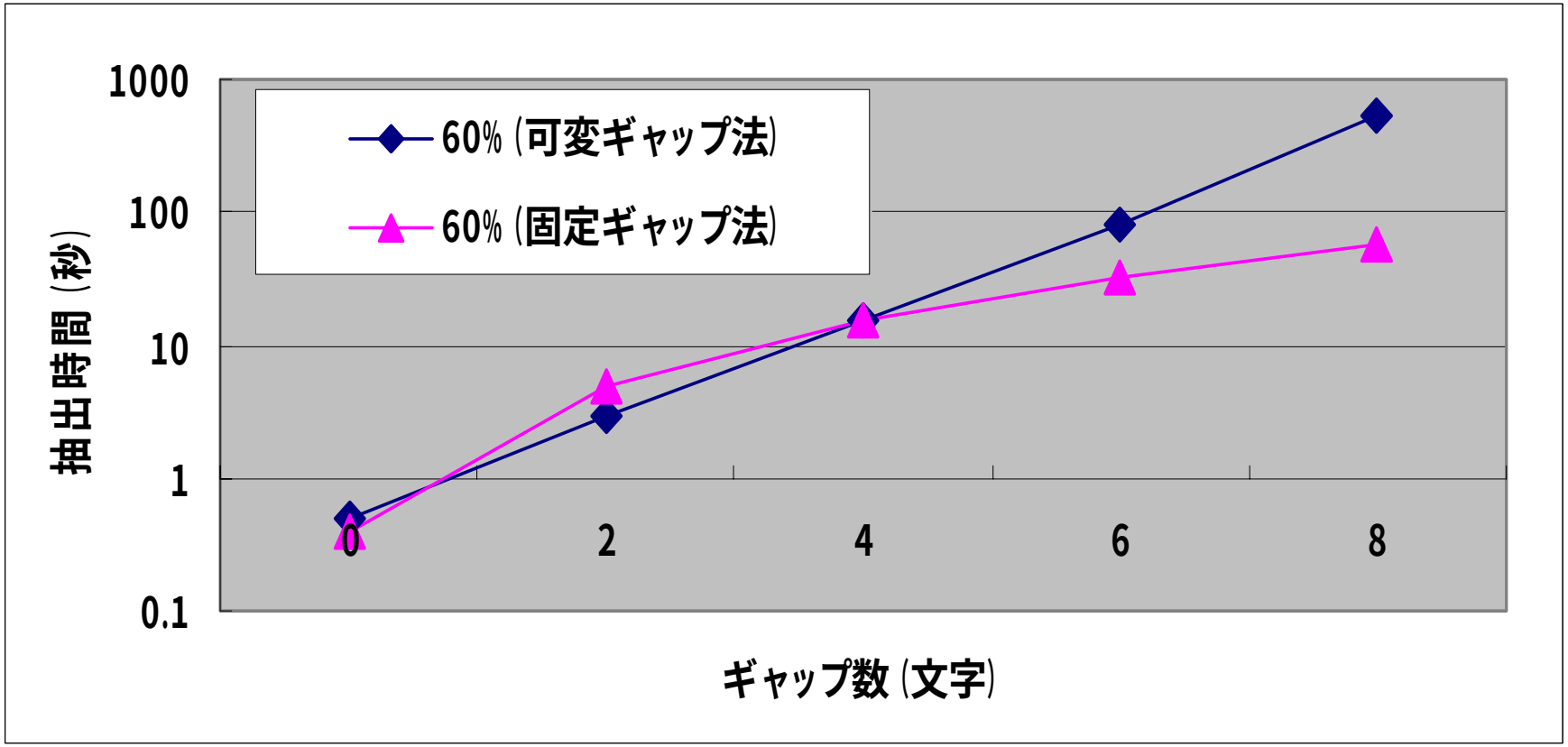
使用データの詳細 (データ)

データセット	データ件数 (件)	平均長 (byte)	最大長 (byte)	最小長 (byte)
データセット1	467	525	4036	34
データセット2	70	334	3176	53

使用データの詳細 (時間)

データセット	抽出時間 (s)	最小支持率 (%)	最大ギャップ数 (文字)
データセット1	96.2	60	10
データセット2	60.7	60	10

測定結果 (抽出時間)

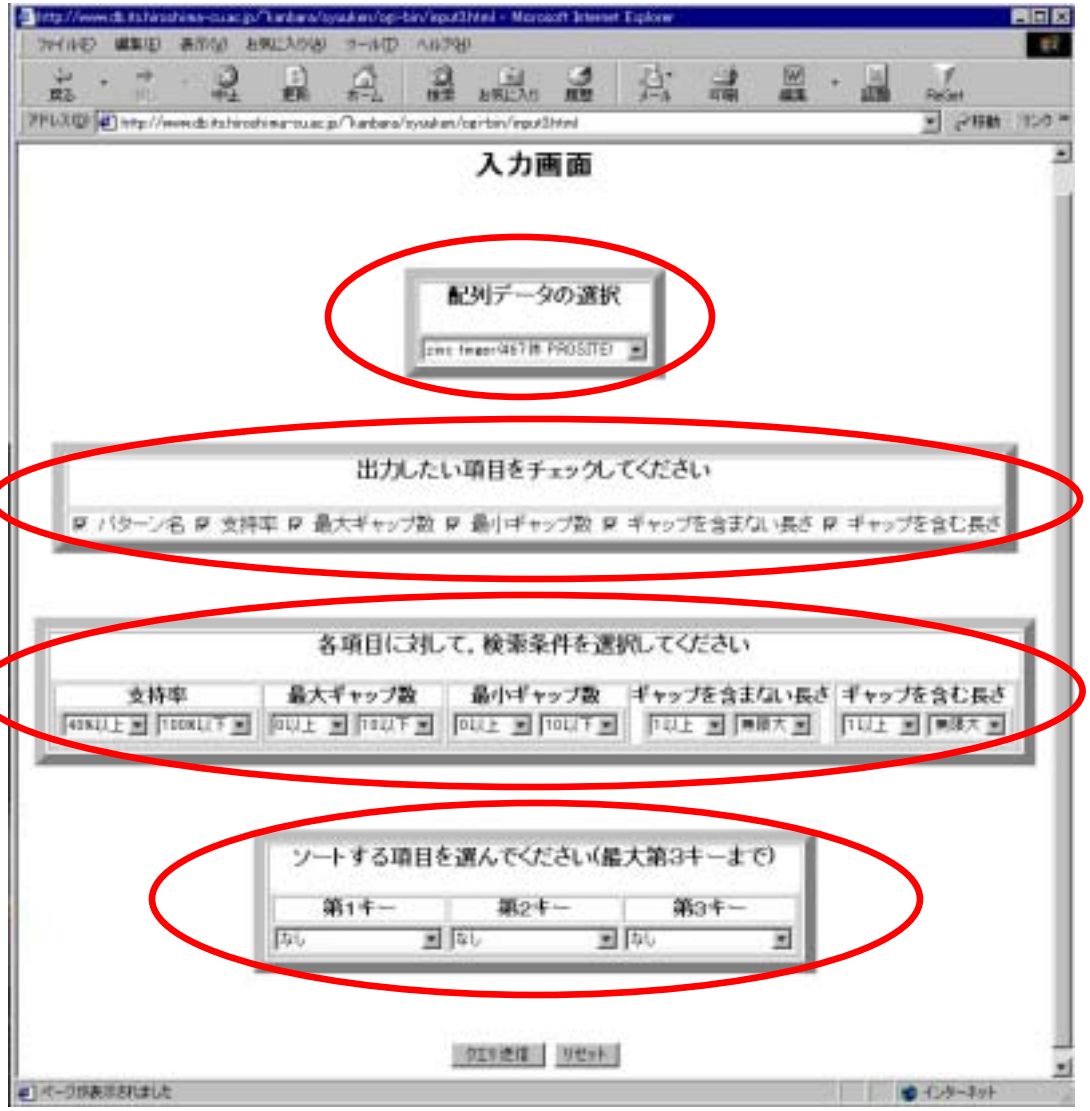


データセット1について，行った (「モチーフ抽出の例」のスライド参照)

PrefixSpan法に関しては，支持率95%，90%において、約12分，5時間以上かかった

インタフェース(入力画面)

ソートする項目の選択
(支持率，最大ギャップ数，最小ギャップ数，ギャップを含まない長さ，ギャップを含む長さ：第3キーまで選択可能)



インタフェース (頻出パターン)

Cytochrome Cを選択した場合の頻出パターン出力結果

入力画面の条件を満たした頻出パターンを出力