

論理モデルによるグルコース抑制機構のパスウェイ補完

Towards Pathway Completion on Glucose Repression by Logical Modeling

坂本 悠*¹ 山本 泰生*² 岩沼 宏治*²
 Haruka Sakamoto Yoshitaka Yamamoto Koji Iwanuma

*¹山梨大学大学院医学工学総合教育部コンピュータ・メディア工学専攻

Department of Computer Science and Media Engineering,
 Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

*²山梨大学大学院医学工学総合研究部

Department of Research Interdisciplinary, Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

Glucose repression is one of the most fundamental systems in most eukaryotic cells, including many yeasts and humans. It is known that this system consists of many different bio-chemical pathways on signal transduction and gene regulation. Recently, they have been reconstructed into a logical hypergraph. This enables us to logically predict the expression of genes that involve glucose repression. However, the obtained accuracy is not enough for correctly predicting them. This fact shows that there can be some unknown interactions missed in the current model. This work aims at seeking those new interactions so as to increase the predicting accuracy. In this paper, we propose a way for a simple modification, where the number of added interactions is at most one for each gene/protein regulation, and then show an initial experimental result in it.

1. はじめに

分子生物学の発展に伴い、遺伝子解析が急速に進み、各遺伝子からどのようなタンパク質がどのように生成されるか理解が深まってきている。近年このような個々の生命機構を1つのシステムとして再構築を図るシステム生物学 [1][2][3] の分野が注目されて来ている。

文献 [4] では、モデル生物である出芽酵母のグルコース抑制機構に着目し、関連するシグナル伝達パスウェイと遺伝子制御パスウェイをひとつのハイパーグラフとして再構築する研究がなされている。グルコース抑制は、ほとんどの真核細胞のもつ基礎的な機構の一つである。周囲の環境にある好みの糖を感知し、その他の糖の利用を押さえるといった糖代謝の調節を図る [5]。またこの機構では糖尿病といった糖代謝に起因する病理の解明に役立つため、今なお活発に研究が進められている。

先行研究で作成されたハイパーグラフは各遺伝子の発現の有無を論理的に推定することに用いられる。文献 [4] ではこの推定される遺伝子発現の有無と、実験により確かめられた遺伝子発現の有無が一致するかどうか検証している。しかしながら、この結果は全ての遺伝子発現を正しく予測しておらず現行モデルによる精度は必ずしも高いとは言えない。

そこで本研究では、出芽酵母のグルコース抑制機構の知識発見を目的とし現行モデルの精度を高めるようなモデルの精密化を行う。モデル精密化は現行モデルに新しいパスウェイを追加することで行う。ただし、追加するパスウェイは各遺伝子制御に対して1つのみとする。この精密化の方針とした理由は3つある。はじめに、現行モデルの修正ではなく現行モデルにパスウェイを追加する理由は、現行の論理モデルにある生物学の知識を保持するためである。次に、追加するパスウェイを1つとする理由は、遺伝子/タンパク質制御に対する最もシンプルな精密化でどこまで精度を上げることができるかを知るためである。またこの制約は、モデル精密化における莫大な解空間の対

処に役立つ。すなわち、制約を設けない一般の場合は、可能な精密化の方法が膨大になるためである。以上から本論文では、最小の追加パスウェイによるモデル精密化に焦点をあてる。

本稿の構成は以下の通りである。2章では、文献 [4] で示されたグルコース抑制の論理モデルについて説明する。3章ではモデル精密化手法を提案し、4章ではその実験結果を示す。5章でまとめと今後の予定を述べる。

2. 背景

この章では、文献 [4] によって提案されたグルコース抑制機構に関する論理モデルについて説明を行う。

文献 [4] では、グルコース抑制に関与する遺伝子/タンパク質間のインタラクションを(有向)ハイパーグラフを用いて表現している。(有向)ハイパーグラフとは各辺に複数の頂点をゆるす(有向)グラフである。ここである頂点が外部頂点であるとは、その頂点を終点とする有向辺が存在しないとき、またその時にかぎる。また、内部頂点とは、外部頂点以外の頂点をいう。文献 [4] で作成されたハイパーグラフは、頂点数が83個、辺の数が124本で構成されている。各頂点は、遺伝子の発現、タンパク質の転写および代謝物の有無を表すブール変数と見なすことができる。遺伝子を表す頂点を遺伝子頂点、タンパク質を表す頂点をタンパク質頂点、代謝物を表す頂点を代謝物頂点とする。ここでは、遺伝子頂点、タンパク質頂点、代謝物頂点の集合をそれぞれ Σ_g , Σ_p , Σ_m と表す。また各頂点に対応するブール変数の否定からなる集合を $\Sigma_{type}^- = \{\neg x_i | x_i \in \Sigma_{type}\}$ と定義する。ただし、 $type \in \{g, p, m\}$ とする。

各辺はその辺を構成する頂点間の論理的な因果関係を表し、終点のブール値を決定するために用いられる。図1のグラフは、 x_1 を終点とする2つの辺から構成されている。このとき x_1 のブール値は以下のDNF式により決定される。

$$x_1 = \neg x_2 \vee (x_3 \wedge x_4). \quad (1)$$

一般に各頂点 x_i ($1 \leq i \leq 83$) を終点とする全ての辺の因果関係

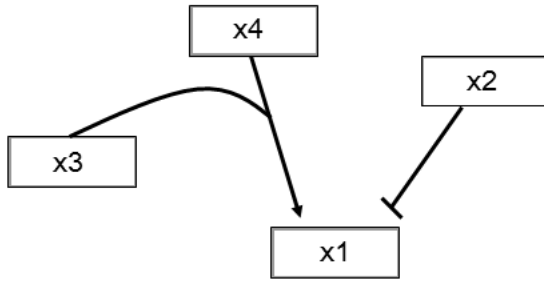


図 1: ハイパーグラフの例

以下の DNF 式により論理的に形式化される．

$$x_i = \bigvee_{j=1}^{n_i} \left(\bigwedge_{k=1}^{m_j} l_{k,j} \right), \quad (2)$$

ただし $\Sigma = \Sigma_g \cup \Sigma_g^- \cup \Sigma_p \cup \Sigma_p^- \cup \Sigma_m \cup \Sigma_m^-$ とし, $l_{k,j}$ は

1. x_i が遺伝子頂点のとき, $l_{k,j} \in \Sigma_p \cup \Sigma_p^-$,
2. それ以外の場合, $l_{k,j} \in \Sigma - \{x_i, \neg x_i\}$.

となる．すなわち, この場合分けは x_i が遺伝子の場合, x_i がタンパク質頂点のみと因果関係を持っていることを示している．また, それ以外の場合は, x_i と $\neg x_i$ を除く全ての頂点と因果関係を持っていることを示している．

文献 [4] では, 5 つの変異株を使用し, 作成した論理モデルの精度を求めている．野生株とは, 自然環境で最もよく見られる型の株である．また, 変異株とは, 野生株と異なる形質を獲得した株である [6]．文献 [4] では, $\Delta rgt1$, $\Delta mig1$, $\Delta mig1\Delta mig2$, $\Delta snf1\Delta snf4$, $\Delta grr1$ の 5 つを用いている．たとえば, $\Delta rgt1$ は, 遺伝子 $rgt1$ の機能を除外して得られる変異株を意味する．このとき, 遺伝子 $rgt1$ をノックアウト遺伝子という．はじめに, 野生株とこれら 5 つの変異株の遺伝子発現の差異を文献より求めた．遺伝子発現データは野生株/変異株における各遺伝子の発現量が記載されており, その発現量の変化を統計的に検定し, 発現量が増加したか変化なしか減少したかの 3 つに分類している．このように求めた差異とモデルによる予測とを比較した．ここで, モデルによる遺伝子発現の予測 (プール値) は以下のようにして求めている．はじめ全ての外部頂点を 1 とし, ノックアウト遺伝子の頂点が 1 の場合と 0 の場合で, それぞれ各内部頂点の論理定常状態を計算し, その差を得る．ここで, Y_i^{mod} はモデルによる遺伝子 i の発現変化予測とし, Y_i^{exp} は実験による遺伝子 i の発現変化を表すプール値とする．このとき, Y_i^{mod} と Y_i^{exp} の定義域は以下の通りである．

$$Y_i^{mod} \in \{-1, 0, 1\}, Y_i^{exp} \in \{-1, 0, 1\}. \quad (3)$$

値が -1 ならば, 野生株と比べ, 発現量が有意に減少していることを表し, 0 ならば, 有意に差はないことを表している．また, 1 ならば野生株と比べ発現量が有意に増加していることを表している．(3) より, モデル予測と実験の観測との差は以下のようになる．

$$|Y_i^{mod} - Y_i^{exp}| \in \{0, 1, 2\}.$$

上記の差が 0 であれば, モデルの予測と実験の観測が一致したことを示し, それ以外は予測失敗だったことを示す．このように求めた精度を以下の表 1 となる．たとえば, $\Delta rgt1$ は

表 1: 論理モデルの精度

変異株	評価された遺伝子の数	正しく予測できた遺伝子の数	正しく予測できた遺伝子数の割合
$\Delta rgt1$	34	28	82%
$\Delta mig1$	38	24	63%
$\Delta mig1\Delta mig2$	38	24	63%
$\Delta snf1\Delta snf4$	34	17	50%
$\Delta grr1$	38	15	39%

対象とされる遺伝子 34 個に対し 28 個を正しく予測することができている．しかしながら $\Delta rgt1$ の精度が一番高く 82%あるものの, $\Delta grr1$ は 39%と低く, また精度にばらつきがある．そこで本研究では, データ [7] の入手できた $\Delta grr1$, $\Delta mig1$ および $\Delta mig1\Delta mig2$ に焦点を当て, これらの精度を向上するためのモデル精密化手法を考える．

3. モデルの精密化

3.1 初期値の設定見直し

モデルの精密化にあたり外部頂点の初期値の設定を見直す．先行研究では全ての外部頂点を 1 を割り当てていたが実験データを確認したところ, 必ずしも全て 1 になっていないことが判明した．このため, 初期値を実験の値に合わせてもう一度モデルによる遺伝子発現の推定を行った．表 2 では, 初期値を実験の値に変更した時のモデルの精度を示している．

表 2: 初期値を実験の値に変更した評価結果

変異株	評価された遺伝子の数	正しく予測できた遺伝子の数	正しく予測できた遺伝子数の割合
$\Delta grr1$	34	22	57%
$\Delta mig1$	38	28	73%
$\Delta mig1\Delta mig2$	38	29	74%

先ほどの結果より精度が向上しているものの, $\Delta grr1$ の精度は未だ 57%と高くない．よって以後, 表 2 の精度に焦点を当て現行モデルの精密化を行う．

3.2 精密化の方針

本研究で対象とするモデルの精密化は以下のように形式化される．

定義 1 精密化前の各頂点 x_i に割り当てられている論理式を (2) 式とする．このとき, 以下の論理式を x_i に対する精密化候補と呼ぶ．

$$x_i = \left(\bigvee_{j=1}^{n_i} \left(\left(\bigwedge_{k=1}^{m_j} l_{k,j} \right) \wedge y_{and} \right) \right) \vee y_{or}, \quad (4)$$

ただし, $y_{and} \in \{true, y\}$, $y_{or} \in \{false, y\}$ とし,

1. x_i が遺伝子頂点のとき, $y \in \Sigma_p \cup \Sigma_p^- - \{l_{k,j}\}$,
2. それ以外の場合, $y \in \Sigma - \{x_i, \neg x_i\} - \{l_{k,j}\}$.

ここで, y は頂点 x_i に新たに関する頂点を表し精密化頂点とする．追加する頂点は前提として, (2) 式にある通り, x_i と関する頂点 (つまり, $l_{k,j}$) 以外の新しい頂点とする． x_i が遺伝子頂点の場合, 関する頂点はタンパク質のみである．そのため, 全てのタンパク質頂点から x_i と関する頂点を除外する．一方でそれ以外の頂点は, 全ての頂点から x_i の関している頂点を除いたものが範囲となる．

本稿では, 現行モデルにより正しく予測できなかった遺伝子/タンパク質の頂点に対する全精密化候補を対象とし, その中で得られる最大の予測精度を求める．

3.3 精密化のアルゴリズム

はじめに現行モデルと実験観測をもとに各頂点 x_i のブール値を求める。 x_i の値は (2) 式の $l_{k,j}$ に実験の値を代入して求める。例えば, (1) 式では, 実験値を x_2 が 1, x_3 が 1, x_4 が 0 だったとすると, x_1 は 0 と推定される。表 3 はモデル推定の結果と実験観測の値との対応を表す。

表 3: モデル推定と実験観測との対応表の一例

頂点名	WT		$\Delta mig1 \Delta mig2$		$\Delta grr1$		$\Delta mig1$	
	モデル	実験	モデル	実験	モデル	実験	モデル	実験
SNF3	0	0	1	1	1	1	0	0
MAL33	1	0	1	1	1	1	1	0
Snf3p	0	0	1	1	1	1	0	0
Mig1p	0	0	0	0	0	0	0	0
$\neg Mig1p$	1	1	1	1	1	1	1	1
Mth1p	0	0	0	0	0	1	0	0

表 4: 各頂点の論理式

SNF3 = $\neg Mig1p \vee \neg Mig2p$
MAL33 = $\neg Mig1p$
Snf3p = $glucose_ext \vee SNF3$
Mig1p = $\neg Snf1p \vee MIG1$
$\neg Mig1p$ = $Snf1p \vee \neg MIG1$
Mth1p = $(MTH1 \vee \neg Yck1p) \wedge (MTH1 \vee \neg SCF_Grr1) \wedge (MTH1 \vee \neg Snf3p \vee \neg Rgt2p)$

表 3 の行は各頂点に対応し, 列は野生株と各変異株に対応する。例えば 2 行 1 列目に対応する値 (1, 0) はそれぞれ野生株 WT において MAL33 の遺伝子発現が, モデル推定では発現をしていて, 実験では発現していないことを示す。表 3 は遺伝子/タンパク質 6 個の対応表だが, 実際は全頂点 83 個の対応表を作成し精密化を行う。はじめに表 3 を用いて精密化の動作を説明する。ここで表 3 の各頂点に割り当てられた論理式を表 4 に示す。

1: $i=1$ を見る。ここで i は行番号を示す。SNF3 を見ていくと, 野生株と 3 つの変異株に対して修正がいらぬ。そのため, スキップする。

2: $i=2$ を見る。MAL33 は修正が必要である。そのため, $j=1$ (WT の列) から修正に用いられる精密化頂点の候補 (つまり (4) 式の y に相当する) を見つける。

2-1: $j=1$ (ΔWT の列) を見る。表 4 より MAL33 は Mig1p により構成されているため, $\neg Mig1p$ は候補から除外する。また, 遺伝子頂点も対する精密化候補は全てタンパク質から構成されているため, 遺伝子頂点は候補から除外する。さて, 2 行 1 列目の値を修正するには, 実験の値が 0 である頂点を連言で追加する必要がある (つまり (4) 式の y_{and} に相当) ため候補の頂点は実験値が 0 でなくてはならない。以上から, 条件を全て満たす Snf3p と Mth1p が候補として残る。

2-2: $j=2$ ($\Delta mig1 \Delta mig2$ の列) を見る。モデルと実験の値が共に 1 で一致している。さて 2 列目の Mth1p の実験の値は 0 である。仮にこれを MAL33 に追加すると, モデルの値が 0 となりモデルと実験の結果が不一致となる。よって, Mth1p は候補から除外され, 実験の値が 1 である Snf3p のみが候補として残る。

2-3: $j=3$ ($\Delta grr1$ の列) を見る。モデルと実験の値が一致している。2-2 と同様に考えると, Snf3p を追加してもモデルの値が変化しない。よって Snf3p が候補として残る。

2-4: $j=4$ ($\Delta mig1$ の列) を見る。2-1 と同様に考える。すると, Snf3p は実験の値が 0 であるため, 候補として残る。よって, MAL33 の精密化候補は Snf3p のみとなる。

3: $i=3$ を見る。野生株と 3 つの変異株に対して修正がいらぬ。そのため, スキップする。

4: 以下同様にして, $i=4, i=5$ および $i=6$ も修正候補を見つ

提案手法は, 上のようなステップをふみ, 各頂点に対する精密化頂点の候補を絞り込んでいく。これより精密化アルゴリズムを示す。はじめに全遺伝子/タンパク質における対応表を作成する。ここで $v_{i,j}^{mod}$ と $v_{i,j}^{exp}$ をそれぞれ, 変異株 j における頂点 i のモデル推定と実験観測とする。また, 頂点 i に対する全精密化頂点集合を S_i とする。このとき各 S_i を

$$V_{i,j}^{mod} = \{v_{i,j}^{mod} \mid 1 \leq i \leq 83, 1 \leq j \leq 4\},$$

$$V_{i,j}^{exp} = \{v_{i,j}^{exp} \mid 1 \leq i \leq 83, 1 \leq j \leq 4\}$$

を入力とし以下の手順で求める。

- 1: For $i=1$ to $i=83$ do
- 2: If x_i is gene then do
 - $S_i := \Sigma_p \cup \Sigma_p^- - \{l_{k,j}\}$ else do
 - $S_i := \Sigma - \{x_i, \neg x_i\} - \{l_{k,j}\}$
- 3: $type_i := get_refine_type(i)$
- 4: For $j=1$ to $j=4$ do
 - $S_i := S_i \cup get_new_interactions(i, j, type_i, S_i)$
- 5: OUTPUT S_i

ここで, $get_refine_type(i)$ は行 i における精密化のタイプを決める関数であり, 以下の手順で求める。

- 1: For $j=1$ to $j=4$ do
 - 1-1: If $V_{i,j}^{mod} = 0$ and $V_{i,j}^{exp} = 1$ then do $flag_1 := 1$
 - 1-2: Else if $V_{i,j}^{mod} = 1$ and $V_{i,j}^{exp} = 0$ then do $flag_2 := 1$
- 2: If $flag_1 = 1$ and $flag_2 = 0$ then do
 - RETURN $type_i = 1$ // y_{or} を追加
 - // $type_i = 1$ のとき (4) 式は $y_{and} = true, y_{or} = y$ となる。
- 3: If $flag_1 = 0$ and $flag_2 = 1$ then do
 - RETURN $type_i = 2$ // y_{and} を追加
 - $type_i = 2$ のとき (4) 式は, $y_{and} = y, y_{or} = false$ となる
- 4: If $flag_1 = 1$ and $flag_2 = 1$ then do
 - RETURN $type_i = 3$ // y_{or} と y_{and} を追加
 - // $type_i = 3$ のとき (4) 式は, $y_{and} = y, y_{or} = y$ となる

次に $get_new_interactions(i, j, type_i, S_i)$ は $type_i$ の値に従い i 行 j 列目の不一致を修正する精密化頂点の集合を求める関数で, 以下の通り動作する。

- 1: $R := \emptyset$
- 2: If $S_i = \emptyset$ then do RETURN R Else for $x_k \in S_i$ do $S_i := S_i - \{x_k\}$
- 3: If $type_i = 1$ then do
 - 3-1: If $V_{i,j}^{mod} = 0$ and $V_{i,j}^{exp} = 0$ then do $R := R \cup \{x_k\}$
 - 3-2: If $V_{i,j}^{mod} = 1$ and $V_{i,j}^{exp} = 1$ and $V_{k,j}^{exp} = 1$ then do $R := R \cup \{x_k\}$
 - 3-3: If $V_{i,j}^{mod} = 1$ and $V_{i,j}^{exp} = 0$ and $V_{k,j}^{exp} = 0$ then do $R := R \cup \{x_k\}$
- 4: If $type_i = 2$ then do
 - 4-1: If $V_{i,j}^{mod} = 0$ and $V_{i,j}^{exp} = 0$ and $V_{k,j}^{exp} = 0$ then do $R := R \cup \{x_k\}$
 - 4-2: If $V_{i,j}^{mod} = 1$ and $V_{i,j}^{exp} = 1$ then do $R := R \cup \{x_k\}$
 - 4-3: If $V_{i,j}^{mod} = 0$ and $V_{i,j}^{exp} = 1$ and $V_{k,j}^{exp} = 1$ then do $R := R \cup \{x_k\}$
- 5: If $type_i = 3$ then do

- 5-1: If $V_{i,j}^{mod} = 0$ and $V_{i,j}^{exp} = 0$ and $V_{k,j}^{exp} = 0$ then do
 $R := R \cup \{x_k\}$
 5-2: If $V_{i,j}^{mod} = 1$ and $V_{i,j}^{exp} = 1$ then do
 $R := R \cup \{x_k\}$
 5-3: If $V_{i,j}^{mod} = 0$ and $V_{i,j}^{exp} = 1$ and $V_{k,j}^{exp} = 1$ then do
 $R := R \cup \{x_k\}$
 5-4: If $V_{i,j}^{mod} = 1$ and $V_{i,j}^{exp} = 0$ and $V_{k,j}^{exp} = 0$ then do
 $R := R \cup \{x_k\}$
 6: go to 2

4. 実験: 最大予測精度の算出

この章は各頂点 x_i に対する精密化候補をもとに提案アルゴリズムにより求めた最大予測精度を示す (表 5). 遺伝子/タンパク質は 78 個中, 精密化できない遺伝子は 7 個存在した.

表 5: 精密化を行った評価結果

変異株	評価された 遺伝子の数	正しく予測できた 遺伝子の数	正しく予測できた 遺伝子数の割合
$\Delta mig1$	38	33	86%
$\Delta mig1 \Delta mig2$	38	37	97%
$\Delta grr1$	38	33	86%

表 5 より全ての変異株で精度が向上した. ただし, 最大予測精度を出す各頂点に対する精密化候補は複数ある. このため, 膨大な修正候補の組み合わせが存在する. 表 6 では 2 つの精密化候補の組み合わせを示す.

表 6: 追加される遺伝子/タンパク質の組み合わせ

修正される遺伝子	修正候補	修正候補
SCF_Grr1	$\neg galactose_ext$	$\neg SNF3$
MTH1	$\neg Mig3p$	$\neg Mig3p$
Mth1p	$\neg GRR1$	$\neg STD1$
MIG2	$\neg Snf3p$	$\neg Snf3p$
MIG3	Mig3p	Mig3p
MAL33	Snf3p	$\neg Mig2p$
MAL23	$\neg Rgt2p$	$\neg Yck1p$
CAT8	$\neg Mig3$	$\neg Mig3$
HXT1	Mig3p	Mig3p
HXT4	$\neg Mig3p$	$\neg Mig3p$
YGL157W	$\neg Snf3p$	Mig2p
YOR075C	$\neg Mig3p$	$\neg Mig3p$
YOR062C	$\neg Snf3p$	Yck1p
YNL234W	$\neg Mig3p$	Rgt2p
MAL32	$\neg Mig3p$	$\neg Mig3p$
GAL7	Mig3p	Mig3p
ICL1	Snf3p	Snf3p
FBP1	Mth1p	Mal31p
PCK1	Mth1p	Mth1p
MLS1	Mth1p	Rgt1p
SFC1	Mth1p	Mth1p
CAT2	Mth1p	Rgt1p
IDP2	Mth1p	Mth1p
JEN1	Mth1p	$\neg Mig2p$

5. まとめと今後の予定

先行研究では文献 [4] の論理モデルの精度が低かった. そのため, 精度の向上を目的とした精密化アルゴリズムを提案した. まず, 先行研究では初期値の設定が実験観測と異なる箇所があったため, 初期値の設定を見直した. 次に, 精密化頂点の論理式に新たに 1 つだけ別頂点を追加するような精密化アルゴリズムを提案し実験を行った. その結果, $\Delta grr1$ は 29%, $\Delta mig1$ は 13%, $\Delta mig1 \Delta mig2$ は 13% の精度向上がなされた.

今後の課題として, 追加する遺伝子/タンパク質を 1 つのみとする精密化の制約が挙げられる. そのため, 7 個の遺伝子を修正することができなかった. 今後は複数の遺伝子/タンパク質を組み合わせた精密化候補を考える必要がある. また, 提案手法では全ての組み合わせの列挙も可能だが, 実時間では難しい. 今後は実時間で全ての精密化候補の組み合わせの列挙ができるようにアルゴリズムを改良する必要がある.

謝辞

本研究は一部, 文科省科学研究費補助金 (若手 B: No.22700141) および文科省科学研究費補助金 (基盤 C: No.22500127) の援助を受けている.

参考文献

- [1] 宮野悟, 江口至洋, 金久實, 高木利久, 中井謙太: パイオインフォマティクス辞典, 共立出版 (2006)
- [2] 北野宏: All systems go, *Nature Reviews Drug Discovery* 7, pp. 278-279, (2008)
- [3] 江口至洋: 細胞のシステム生物学, 共立出版 (2008)
- [4] T. S. Christensen, A. P. Oliveira and J. Nielsen: Reconstruction and logical modeling of glucose repression signaling pathways in *Saccharomyces cerevisiae*, *BMC Systems Biology* 3:7(2009)
- [5] H. Moriya and M. Johnston: Glucose sensing and signaling in *Saccharomyces cerevisiae* through the Rgt2 glucose sensor and casein kinase I, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, pp. 1572-1577 (2004)
- [6] 今堀和友, 山川民夫: 生化学辞典第 4 版, 東京化学同人 (2007)
- [7] S. L. Westergaard, A. P. Oliveira, C. Bro, L. Olsson, J. Nielson: A systems biology approach to study glucose repression in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *BIOTECHNOLOGY and BIOENGINEERING*, pp. 134-145, (2006)