

Title	生物情報ネットワークの解析と制御
Author(s)	阿久津, 達也
Citation	京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステム研究成果報告書 (2014), 2013: 52-53
Issue Date	2014-03
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/186392">http://hdl.handle.net/2433/186392</a>
Right	
Type	Article
Textversion	publisher

## 生物情報ネットワークの解析と制御

### Analysis and Control of Biological Information Networks

京都大学化学研究所 数理生物情報研究領域 阿久津達也

#### 背景と目的

生物情報ネットワークの解析はバイオインフォマティクスおよびシステム生物学における主要研究課題の一つである。我々は遺伝子ネットワークの離散数理モデルであるブーリアンネットワークを用いて、定常状態計算やネットワーク推定および制御などのアルゴリズムについて継続的に研究を行ってきた。以前の研究においてブール関数が Canalyzing 関数に制約されたブーリアンネットワークに対する静的定常状態検出アルゴリズムを開発したが、本年度はそこで不十分であった点を改善した [1]。さらに、静的定常状態からブーリアンネットワークを推定・補完する方式について理論的研究を行った [2]。一方、多くの生物情報ネットワークが持つスケールフリー（次数分布のべき乗則）という性質についても我々はこれまで継続して研究してきた。昨年度は最小支配集合を用いた制御問題の定式化とその解析を行ったが、本年度はその方法論を二部グラフ構造を持つネットワークに適用した [3]。さらに、以前より代謝ネットワークにおいて1個もしくは複数の反応をロックアウトした際の影響範囲推定方式についても研究してきたが、本年度は代謝流束均衡解析に基づく方法を開発した [4]。

#### 検討内容

ブーリアンネットワーク (BN) は  $n$  個の頂点 (1 個の頂点が 1 個の遺伝子に対応する) をもち、各頂点は 1 (発現) か 0 (非発現) のどちらかの状態をとる。頂点の状態は単位時刻ごとに同時に変化するが、頂点の状態変化の制御規則はブール関数により与えられる。BN においてはアトラクターとよばれる静的もしくは周期的な定常状態が重要な役割を果たし、多くの研究が行われてきた。我々はブール関数が Canalyzing 関数に制約された BN に対する静的定常状態検出アルゴリズムを以前に開発したが、正の自己ループがある場合にアルゴリズムが適切に動作しないという問題があった。そこで、この問題点を克服するための検討を行った。

BN に関しては遺伝子発現データからのネットワーク構造推定という研究課題もあり、これも以前より研究を行ってきた。以前の研究では遺伝子発現の時系列データが与えられると仮定していたが、時系列データを正確に測定することは現在の技術を持ってしても困難である。一方、多数のサンプルからの発現データは数多く蓄積されつつある。それらの多くは定常状態にあるデータであると考えられる。そこで、与えられたデータが定常状態であるという条件のもとでネットワーク推定や補完を行う方式について理論的検討を行った。

スケールフリーネットワークの制御に関しては、昨年度行った最小支配集合と線形制御理論に基づく解析手法を二部グラフ構造を持つスケールネットワークの解析に適用するための方法について検討を行った。

代謝ネットワークの影響範囲推定方式については、これまで離散モデルに基づく研究を行っていたが、可逆反応の適切な取扱いが困難であるという問題があった。そこで、その困難を克服するため、代謝流束均衡解析における基準モードを用いる方法と、線型計画法を用いる方法の二種類の検討、開発、比較を行った。

## 結果

Canalyzing 関数からなる BN の静的定常状態検出については、正の自己ループがある場合も正しく動作する  $O(1.871^n)$  時間アルゴリズムを開発した。さらに、この研究の副産物として、Canalyzing 関数集合の充足可能性問題を解くアルゴリズムの時間計算量の改善という結果も得た [1]。一方、静的定常状態からの BN 推定・補完に関しては、補完が一般的に計算困難であることを示すとともに、任意のブール関数が利用可能な場合には推定が多項式時間で行えることを示した [2]。

二部グラフ構造を持つスケールフリーネットワークの最小支配集合による制御に関しては、昨年度示した通常のスケールフリーネットワークに対する結果と同様の結果が成立することを示すとともに、新たに最大次数の最小支配集合のサイズに対する影響も理論的に導出し、それらの結果を計算機シミュレーション、および、ネットワークデータ解析により確認した [3]。

代謝ネットワークの影響範囲推定に関しては、提案する代謝流束均衡解析に基づく方法の有効性を既存の遺伝子ノックアウト実験データを用いて確認した。さらに、計算時間に関しては、ネットワークサイズが小さい場合には基準モードを用いる方法が有効であるが、それ以外の場合には線形計画法を用いる方法がはるかに有効であることがわかった [4]。

## 考察

Canalyzing 関数からなる BN の静的定常状態検出については以前のアルゴリズムの問題点の克服という結果を得たが、動的定常状態検出については non-trivial な結果が得られておらず、今後の課題となっている。静的定常状態からの BN 推定・補完に関しては、BN 以外のモデルの利用も含めて実用的な手法の開発が課題となっている。二部グラフ構造を持つネットワークの制御では、代謝ネットワークのように双方向に辺がある場合の解析が課題となっている。代謝ネットワークの影響範囲推定に関しては、実際のノックアウト実験結果と予測結果の差が未だに大きいため、代謝ネットワーク以外の情報の利用や機械学習手法との融合などが課題となっている。

## 参考論文

- [1] A. A. Melkman and T. Akutsu, An improved satisfiability algorithm for nested canalyzing functions and its application to determining a singleton attractor of a Boolean network, *Journal of Computational Biology*, 20, 958-969, 2013.
- [2] H. Jiang, T. Tamura, W-K. Ching and T. Akutsu, On the complexity of inference and completion of Boolean networks from given singleton attractors, *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*, E96-A, 2265-2274, 2013.
- [3] J. C. Nacher and T. Akutsu, Structural controllability of unidirectional bipartite networks, *Scientific Reports*, 3, 1647, 2013.
- [4] Y. Zhao, T. Tamura, T. Akutsu and J-P. Vert, Flux balance impact degree: A new definition of impact degree to properly treat reversible reactions in metabolic networks, *Bioinformatics*, 29, 2178-2185, 2013.