

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これまで継続して研究してきた。近年、最小支配集合（MDS）を用いたスケールフリーネットワークの制御問題の定式化とその解析を行い、昨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。本年度は、この問題に対する更なる検討・解析を行い [1]、さらに、頑健なロバスト支配集合（RMDS）という概念を提案し、その解析を行った [2]。一方、我々はブーリアンネットワークという生物情報ネットワークの離散モデルについても長年に渡り研究を行ってきた。本年度はこのモデルに基づいて複数ネットワークの同時制御という問題を新たに提案し、そのための計算手法の開発を行った [3,4]。

検討内容

スケールフリーネットワークに関しては、すべての MDS に現れる重要頂点（critical node）を計算するための手法を整数計画法に基づいて開発した。さらに、その分布の理論解析やシミュレーション解析を行った。一方、任意の 1 個、もしくは、複数の辺が突然変異などにより利用不可能になった場合でも、システム全体を制御可能とするために、構造的にロバストな制御という問題設定を考えた。その具体例として、ロバスト支配集合（RMDS）という概念を MDS に基づいて提案し、その計算手法、RMDS のサイズとべき指数との関係の理論解析、シミュレーション解析、実際のネットワークデータの解析などを行った。

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。このブーリアンネットワークに関して、複数のネットワークが与えられた際に、同じ頂点集合を選択して同じ制御を与えても、一方はアトラクター（定常状態）のスコアが高くなり、もう一方はアトラクターのスコアが低くなるという問題設定について検討した。この問題設定は、正常細胞には最小限の影響しか与えないようにしつつ、異常細胞には大きなダメージを与えるような治療戦略の開発に貢献することを目的としている。

結果

スケールフリーネットワークにおける重要頂点の解析では、べき指数 γ と重要頂点の個数の下限の関係を導出し、さらに、次数の高い頂点のほとんどが重要頂点となることを理論的に示し、それぞれの結果についてシミュレーション解析、および、実際のネットワークデータを用いた解析により妥当性を検証した [1]。

RMDS に関しては、まず、通常の MDS における最小次数、 γ と MDS サイズの関係を導出し、次に、 C 個の辺の削除に対して頑健な RMDS における最小次数、 γ と RMDS サイズの関係を導出

した [2]。その結果、RMDS のサイズは MDS において最小次数を $D - C + 1$ とした時の MDS のサイズとオーダーが一致するという関係を見出した。そして、これらの結果についてシミュレーション解析により妥当性を確認するとともに、実際のネットワークを用いた解析を行った。さらに、RMDS を辺が確率的に削除される場合に拡張した確率的ロバスト MDS (PMDS) という概念に拡張し、その計算手法の開発、PMDS サイズの理論解析、シミュレーション解析を行った。

複数のブーリアンネットワークのアトラクターの同時制御に関しては、整数計画法を繰り返し用いる制御頂点同定手法を開発した [3]。そして、その手法の妥当性をシミュレーション解析、および、マウスの遺伝子ネットワーク解析に適用することにより検証した。さらに、この問題設定を複数の代謝ネットワークのブーリアンモデルの同時制御という問題にも拡張し、その問題に対する整数計画法を用いた計算手法を開発した [4]。

考察

スケールフリーネットワークにおける重要頂点や RMDS の計算では、頂点数が数千を超えると計算が終了しない場合があるため、より効率的な計算法の開発が今後の課題となっている。また、RMDS で導入した構造的にロバストな制御という概念は、二部グラフマッチングに基づくものなど他の複雑ネットワーク制御手法にも適用できる可能性があるため、適用範囲の拡張について検討する必要がある。

複数ブーリアンネットワークの同時制御においても頂点数が多くなると計算が困難になるので、効率的な計算法の開発は重要な研究課題である。また、線形のコスト関数しか扱うことができないという問題点もあり、より柔軟なコスト関数への対応も課題となっている。

参考論文

- [1] J. C. Nacher and T. Akutsu, Analysis of critical and redundant nodes in controlling directed and undirected complex networks using dominating sets, *Journal of Complex Networks*, 2, 394-412, 2014.
- [2] J. C. Nacher and T. Akutsu, Structurally robust control of complex networks, *Physical Review E*, in press.
- [3] Y. Qiu, T. Tamura, W-K. Ching and T. Akutsu, On control of singleton attractors in multiple Boolean networks: integer programming-based method, *BMC Systems Biology*, 8:Suppl 1, S7, 2014.
- [4] W. Lu, T. Tamura, J. Song and T. Akutsu, Computing smallest intervention strategies for multiple metabolic networks in a Boolean model, *Journal of Computational Biology*, in press.