

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 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トピックの一つである。我々は継続して、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制御のアルゴリズムについて研究を行ってきた。本年度はこれまでの定常状態計算に関する研究を発展させ、周期的な定常状態の計算手法について新たな結果を得た [1]。さらに、整数計画法を用いて、静的定常状態の検出およびネットワーク制御を行う方法を開発した [2]。また、以前よりブーリアンモデルを用いた推定手法の枠組みの一つとして「ネットワーク補完」を提案していたが、今年度は、より実用に近づけるために実数値データを扱うことができるような手法の検討・開発を行った [3]。

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。近年、それらのネットワークの制御について様々な研究が行われているが、我々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 [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。BN におけるアトラクターの検出は計算困難 (NP 困難) であることが知られているが、静的なアトラクターについてはある種の妥当な制約のもとで、単純な数え上げ手法より効率的な計算手法が開発されてきた。しかしながら、周期的アトラクターについては効率的な計算手法がほとんど知られていないため、いくつかの検討を行った。さらに、アトラクター検出やネットワーク制御のための実用的手法の開発のために、これらの整数計画法への定式化法について検討を行った。

ネットワーク補完に関しては、ある制約のもとで、最小二乗法と動的計画法を組み合わせることにより最適解を計算することがわかったため、その手法を実装して評価することにした。

スケールフリーネットワークの制御に関しては、最小支配集合と線形制御理論における可制御性の理論的關係を導き、それに基づき、べき指数 γ と最小支配集合のサイズ (頂点数) との關係について検討を行った。

結果

BN の周期的定常状態検出については以下の理論的結果を得た [1]。

- ブール関数がリテラルの AND と OR に制約された場合に周期 2 のアトラクターを検出する $O(1.985^n)$ 時間アルゴリズム
- ブール関数が変数の OR に制約された場合に周期 2 のアトラクターを検出する多項式時間アルゴリズム

- ブール関数が nested canalyzing というクラスに制約され、かつ、ネットワーク構造が木幅 w の部分 k 木に制約された場合に周期 p のアトラクターを検出する $O(n^{2p(w+1)}poly(n))$ 時間アルゴリズム

一方、整数計画法を用いたアトラクター検出、ネットワーク制御では、最大次数が 2 で抑えられる場合は 1000 頂点以上でも計算できるのに対し、最大次数が 3 になると 100 ~ 200 頂点程度で限界が来ることがわかった [2]。また、アトラクター制御では、この問題が Σ_2^P 困難という計算量クラスに属することがわかり、その結果、整数計画問題への直接的な変換はできないため、整数計画法を繰り返し適用する手法を開発した [2]。

ネットワーク補完に関してはシミュレーションデータを用いた計算機実験により、推定問題に適用した場合、他手法より良好な結果を得ることができた。また、実際の遺伝子発現量時系列データに適用した結果、改良の余地は大きいものの、正しいと想定される関係のある程度の精度で推定することができた [3]。

最小支配集合を用いたスケールフリーネットワークの制御では、 $\gamma > 2$ の場合は最小支配集合のサイズは $\Theta(n)$ となるが、 $\gamma < 2$ の場合は $O(n^{1-(2-\gamma)(\gamma-1)})$ となることを近似的に導き、その傾向を計算機シミュレーション、および、実際のネットワークデータを用いた解析により確認した (n はネットワーク全体の頂点数) [4]。

考察

周期的アトラクターについては最初の non-trivial な結果を得ることができたが、改良の余地は大きいと考えられ、今後の課題となっている。整数計画法を用いた手法では最大次数が 3 以上の場合には期待したほど有効ではなかったため、整数計画法への定式化手法の改良、および、別の手法に基づく計算法の開発が課題として残されている。

ネットワーク補完については実際のデータ解析に適用可能な手法を開発できたものの、推定精度および計算時間のいずれに関しても十分とは言えないため、継続的に改良していく必要がある。

最小支配集合を用いたスケールフリーネットワークの制御では $\gamma < 2$ の時、比較的少ない頂点数を制御するだけでネットワーク全体を制御することを示すことができたが、このモデルでは制御頂点に接続する辺を個別に制御できることを仮定しているため生物情報ネットワークの制御モデルとしては現実的でない面がある。よって、より現実的な数理モデルの構築・解析が必要である。

参考文献

- [1] T. Akutsu, S. Kosub, A. A. Melkman and T. Tamura, Finding a periodic attractor of a Boolean network, IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 9, 1410-1421, 2012.
- [2] T. Akutsu, Y. Zhao, M. Hayashida and T. Tamura, Integer programming-based approach to attractor detection and control of Boolean networks, IEICE Transactions on Information and Systems, E95-D, 2960-2970, 2012.
- [2] N. Nakajima, T. Tamura, Y. Yamanishi, K. Horimoto and T. Akutsu, Network completion using dynamic programming and least-squares fitting, The Scientific World Journal, 2012, 957620, 2012.
- [3] J. C. Nacher and T. Akutsu, Dominating scale-free networks with variable scaling exponent: Heterogeneous networks are not difficult to control, New Journal of Physics, 14, 073005, 2012.