

自己発現量の変化による遺伝子制御ネットワークの適応度 レアイベントサンプリングの性能評価

可兒尚純¹, 石渡龍輔²

¹ 室蘭工業大学 理工学部 数理情報システムコース,

² 室蘭工業大学 しくみ解明系領域

概要

本研究では, 遺伝子制御ネットワークにおけるレアイベントサンプリングにおいて, 自己発現量の変化による高適応度のネットワークサンプリングの性能変化について調べる. 具体的には応答関数の閾値を変化させることで自己発現量を定義し, MCMC によるサンプリングを行うことでサンプリング時間と高適応度ネットワークの出現確率にどのように影響するか実験を行う.

Fitness of gene regulatory networks due to changes in gene expression levels: Performance evaluation of rare event sampling

Takazumi Kani¹, Ryosuke Ishiwata²

¹ Mathematical Information Systems Course, Faculty of Science and Engineering,
Muroran Institute of Technology, Japan

² Mechanism elucidation field Muroran Institute of Technology, Japan

Abstract

We examine how the performance of high-fitness network sampling varies with changes in self-expression levels during rare event sampling in gene regulatory networks. Specifically, we define self-expression levels by adjusting the threshold of the response function, and, using the multicanonical MCMC, perform numerical experiments to examine how sampling time and the likelihood of high-fitness networks' occurrence are affected.

1 はじめに

遺伝子制御ネットワーク (GRN) はいくつかの頑健性を備えており, 外乱にさらされてもシステムが機能を失わない. 特に高適応度 GRN の変異頑健性は進化の過程で獲得されと考えられている. よって GRN の変異に対する適応度ランドスケープを探索することで, 進化経路に依存しない機能と頑健性の普遍的特性が議論できる. そこで頑健性の調査として, 適応度をエネルギーとみなした GRN の簡易モデルを用いた MCMC を実行することにより, 高適応度の GRN を効率的にサンプリングすることがで

きる [1]. 文献 [1] では変異としてエッジの付け替えを行い, MCMC に基づくレアイベントサンプリングをしている. しかし自己発現量の変化による GRN のサンプリング性能変化は明らかになっていない.

そこで本研究では自己発現量の変化による高適応度 GRN のサンプリング性能変化について実験を行う.

2 モデルと従来手法

2.1 GRN モデル

GRN ではノード N を遺伝子, エッジを調節相互作用 $J_{ij}(\pm 1, 0)$ として遺伝子間の調節関係

(+1: 促進, -1: 抑制)のみを扱う有向ランダムグラフで表現する. 各ノードには発現量 x_i という変数を割り当て, 発現量の動的挙動を以下で仮定する.

$$x_i(t+1) = R(I(t)\delta_{i,1} + \sum_{j \neq i} J_{ij}x_j(t)) \quad (1)$$

$$R(x) = \frac{1}{1 + \exp(-a(x-b))} \quad (2)$$

ここで $R(x)$ は応答関数であり, $I(t)$ は入力信号である. 入力信号は入力ノードのみに作用し, 文献 [1] と同様に $a = 1, b = 0$ とした. この発現量 x_i をもとにした感度 s_i を以下で定義する.

$$s_i = |\bar{x}_i(1) - \bar{x}_i(0)| \quad (3)$$

\bar{x}_i は発現量の時間平均であり, GRN ではこの入力 $I = 0, 1$ の差に可能な限り鋭敏に反応することを求める. このとき出力ノードを最大発現量を示したノードとし, その出力ノードの感度を適応度 f とした.

2.2 サンプリング手法 (MCMC)

文献 [1] では高適応度 GRN のサンプリングのためにレアイベントも含めたマルチカノニカルモンテカルロ法(MCMC)を採用している [2]. 通常の MCMC では重みを固定してメトロポリス法による状態密度のサンプリングを行っている. しかし文献 [2] では状態密度の一樣サンプリングのため, サンプリング時の重みを Wang-Landau 法 [3] に基づきエネルギーごとに随時更新している. そしてこのエネルギー E の重みを同じエネルギーをもつ状態の数 $\Omega(E)$ に反比例させることで状態密度の一樣サンプリングを実現している. また MCMC ではエネルギーとして任意の量を設定することができ, 文献 [1] と本研究ではエネルギーを適応度とみなしている. 従来手法では操作としてエッジをランダムに選択し, 調節相互作用をそのままに別のエッジに付け替える操作を行う. そしてエッジの付け替え前後の適応度変化を調査する.

3 提案手法

3.1 自己発現量の変化によるサンプリング

GRN では各ノードの初期値発現量を自己発現量としている. 従来では自己発現量を $x_i = 0.5$ で固定している. そこで自己発現量の変化による高適応度

GRN のサンプリング性能変化を考えるため, 本研究では自己発現量を変化させた場合のサンプリング性能と従来のサンプリング性能を比較する. 具体的には式 (2) の b の閾値を変化させることで自己発現量を定義し, 応答関数は文献 [1] のまま MCMC を実行する. そして自己発現量の変化がサンプリング時間と高適応度 GRN の出現確率にどのように影響するのか実験する.

4 まとめ

今後は提案手法に基づいてサンプリングした高適応度 GRN の頑健性の普遍的特性と従来モデルでの普遍的特性の変化について調査を行う.

参考文献

- [1] Shintaro Nagata, Macoto Kikuchi, Emergency of cooperative bistability and robustness of gene regulatory networks, June 29, 2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007969>
- [2] Nen Saito, Yukito Iba, Koji Hukushima, Multicanonical sampling of rare events in random matrices, last revised 4 Mar 2013 (this version, v2)], <https://doi.org/10.48550/arXiv.1002.4499>
- [3] Fugao Wang, D.P.Landau, An efficient, multiple range random walk algorithm to calculate the density of states, March, 2001, <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.86.2050>