

# MLDシステムを用いた遺伝子ネットワークの相互作用推定と制御

## Interaction Estimation and Control of a Gene Network using MLD Systems

中山 英生

田中 寛人

潮 俊光

大阪大学 大学院基礎工学研究科

Hideki Nakayama

Hiroto Tanaka

Toshimitsu Ushio

Graduate School of Engineering Science, Osaka University

### 1 はじめに

生体内において遺伝子は mRNA に転写され、さらに翻訳を経てタンパク質が生成されている。しかし、この過程は他のタンパク質の存在・非存在によって促進されたり抑制されたりすることがあり、これはタンパク質による相互作用と呼ばれている。タンパク質濃度がある閾値を超えたときにこの相互作用が生じ、そのタンパク質を生成する基になった遺伝子が「発現している」と呼ぶ。この「発現」または「非発現」という情報を論理変数として捉えれば、この相互作用はハイブリッドダイナミカルシステム（以下、HDS と呼ぶ）としてモデル化できる。

ところで、HDS のあるクラスを記述するモデルとして、Mixed Logical Dynamical システム（以下、MLD システムと呼ぶ）がある [1]。MLD システムは HDS がもつ論理変数を線形方程式と線形不等式で表現する。さらに離散時間 MLD システムでは、モデル予測制御などの強力な制御手法が適用可能になるために、MLD システムを用いた HDS 研究が近年盛んに行われている。

本報告では、遺伝子ネットワークを連続時間 MLD システムでモデル化し、周期的な発現パターン列の設計問題を考える。これは与えられた発現パターン列をもつように相互作用パラメータを求める問題である。さらに既に与えられた遺伝子ネットワークに対して、新たな遺伝子ネットワークを付加することで発現パターン列を変化させる問題を取り扱う。この問題は混合整数線形計画問題に帰着されることを示す。

本報告の構成は以下のとおりである。まず 2 節では遺伝子ネットワークモデルである連続時間スイッチングネットワークについて述べる。続く 3 節では MLD システムについて概説する。4 節では連続時間スイッチングネットワークを MLD システム表現し、周期的な発現パターン列の設計問題を扱い、設計例を示す。5 節では新たに遺伝子ネットワークを付加して発現パターン列を変化させる

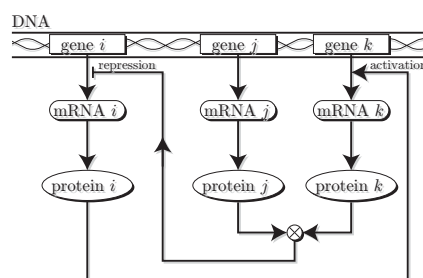


図 1: 遺伝子ネットワーク

設計方法について述べ、設計例を示す。

### 2 遺伝子ネットワーク

#### 2.1 連続時間スイッチングネットワークモデル

遺伝子ネットワークモデルとして、連続時間スイッチングネットワークモデル [2,3,4,5] を採用する。これは以下の式によって表される。

$$\dot{x}_i = -k_i x_i + F_i(y_1, y_2, \dots, y_n), \quad (i = 1, \dots, n).$$

ここで、 $n$  はネットワーク内の遺伝子数、 $y_i$  は遺伝子  $i$  の発現・非発現を表現するバイナリ変数で、

$$y_i = \begin{cases} 0 & \text{if } x_i < 0, \\ 1 & \text{if } x_i \geq 0, \end{cases}$$

と書け、 $x_i$  は遺伝子  $i$  の発現量に関する正規化された実数変数、 $k_i$  はタンパク質  $i$  の分解速度に関する正実数パラメータであり、 $F_i : \{0, 1\}^n \rightarrow \mathbf{R}$  は以下の式で表される他の遺伝子から遺伝子  $i$  への相互作用関数である。

$$F_i(y_1, y_2, \dots, y_n) = a^{(i)} + \sum_{j=1}^n w_j^{(i)} y_j + \sum_{j=1}^n \sum_{h=j+1}^n w_{jh}^{(i)} y_j y_h + \dots + w_{12\dots n}^{(i)} y_1 y_2 \dots y_n.$$

ここで、 $a^{(i)}$  は遺伝子  $i$  の基本発現量に対応するパラメータ、 $w_j^{(i)}$  はタンパク質  $j$  が遺伝子  $i$  の転写因子としての作用強度を表すパラメータ、2 次以上の項はタンパク質間相互作用によって、遺伝子  $i$  の発現に作用を表すパラメータであり、例えば  $w_{23}^{(1)}$  はタンパク質 2 と 3 が相互作用を生じ、その結果遺伝子 1 の発現に影響を与えるときの、その作用強度を表すものである。

## 2.2 ダイナミクス

連続時間スイッチングネットワークの区分領域は、遺伝子発現パターンに対応するバイナリベクトル  $(y_1, y_2, \dots, y_n)$  に一致する。濃度変数  $x_i$  の状態空間では、それぞれの区分領域は状態空間のそれぞれの象限に対応する。ここで発現パターン  $(y_1, y_2, \dots, y_n)$  に対応する濃度変数による状態空間中の区分線形領域を、 $R_{y_1 y_2 \dots y_n}$  と表す。

さて、 $x_i^* = F_i/k_i$  としたときに、 $e_{y_1 \dots y_n} = (x_1^*, \dots, x_n^*)$  で定義される状態を考える。  $e_{y_1 \dots y_n} \in R_{y_1 \dots y_n}$  のとき、 $e_{y_1 \dots y_n}$  は  $R_{y_1 \dots y_n}$  における平衡点となっており、しかも  $k_i > 0$  であるので安定平衡点である。その一方で、 $e_{y_1 \dots y_n} \notin R_{y_1 \dots y_n}$  となる場合もあり、このような  $e_{y_1 \dots y_n}$  を仮想平衡点と呼ぶ。連続時間スイッチングネットワークのダイナミクスは安定平衡点と仮想平衡点の配置に大きく依存する。図 2 は  $n = 2$  の場合の概念図である。で表された  $e_{01}$  は安定平衡点を、で表された  $e_{00}, e_{10}, e_{11}$  は仮想平衡点を表す。例えば  $R_{11}$  の領域に初期値を置いた場合、その軌道は仮想平衡点  $e_{11} \in R_{10}$  に向かって直線的に進む。この場合、途中で  $x_1$  軸に衝突し、その瞬間からは仮想平衡点  $e_{10} \in R_{00}$  に向かい、次は  $x_2$  軸と衝突し、仮想平衡点  $e_{00} \in R_{01}$  に向かい、再び  $x_1$  軸と衝突し、 $R_{01}$  に入る。 $e_{01}$  は安定平衡点であるので、軌道は  $e_{01}$  に収束する。

## 2.3 発現ベースの設計手法

2.2 節最後の例で述べたように、連続時間スイッチングネットワークは平衡点がダイナミクスの定性的挙動を決定している。したがって、各平衡点の位置を適切に設定すれば、与えられた発現パターン遷移を実現するネットワーク設計が可能になる [2]。連続時間スイッチングネットワークにおいては、遷移は連続時間中に発生するため、パターン遷移は非同期的に行われる。つまり、特別な場合を除いて、1 回の遷移においては 1 遺伝子の発現反転のみが許される。したがって、遷移の前後で 1 遺伝子のみが反転したパターンあるいは恒等パターンを用いることとする。

遺伝子  $j$  のみが反転する 1 遺伝子反転パターン遷移

$$(y_1, y_2, \dots, y_j, \dots, y_n) \rightarrow (y_1, y_2, \dots, \bar{y}_j, \dots, y_n),$$

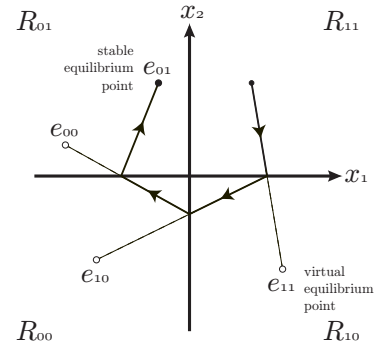


図 2: 安定平衡点と仮想平衡点

を設定する場合 (ただし  $\bar{y}_j$  は  $y_j$  の反転) ,

$$e_{y_1 y_2 \dots y_j \dots y_n} \in R_{y_1 y_2 \dots \bar{y}_j \dots y_n},$$

となるように平衡点  $e_{y_1 y_2 \dots y_j \dots y_n}$  を配置すればよい。つまり、例えば  $(1, 1) \rightarrow (1, 0)$  への遷移は、図 2 にも示しているように、 $(1, 1)$  に対する仮想平衡点  $e_{11}$  を  $R_{10}$  内に配置すればよい。しかしながらこの条件だけでは、平衡点は  $x_i^* = 0$  となるような特異的な位置にも配置される危険性があるので任意定数  $b > 0$  によって領域  $B$

$$B = \{(x_1, x_2, \dots, x_n) \mid -b < x_i < b\},$$

を設定し、平衡点の配置禁止領域とする。すなわち

$$e_{y_1 y_2 \dots y_j \dots y_n} \in R_{y_1 y_2 \dots \bar{y}_j \dots y_n} \setminus B,$$

となるように平衡点を配置すればよい。

この平衡点配置は相互作用パラメータに対する線形不等式となる。一般に複数のパターン遷移データから設計を行うので、相互作用パラメータに対する制約は連立線形不等式となる。この連立線形不等式制約から適切な相互作用パラメータ値を決定するために、以下に示す評価関数を用いる。

$$E = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n |w_j^{(i)}| + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \sum_{h=j+1}^n |w_{jh}^{(i)}| + \dots + \sum_{i=1}^n |w_{12 \dots n}^{(i)}| + \sum_{i=1}^n |a^{(i)}|. \quad (1)$$

すなわち、相互作用パラメータの  $L_1$  ノルムの総和である。この評価関数を最小化することによって相互作用パラメータ値を決定する。式 (1) に出てくるすべてのパラメータ  $w$  に対して、正実数の擬似パラメータ  $w^+, w^-$  を導入し、 $w = w^+ - w^-$  とすることで、評価関数も線形化できる。

表1 真理値表

$(X_1, X_2)$	(F, F)	(F, T)	(T, F)	(T, T)
$\sim X_1$	T	T	F	F
$X_1 \vee X_2$	F	T	T	T
$X_1 \wedge X_2$	F	F	F	T
$X_1 \rightarrow X_2$	T	T	F	T
$X_1 \leftrightarrow X_2$	T	F	F	T
$X_1 \oplus X_2$	F	T	T	F

### 3 Mixed Logical Dynamical システム

本節では, Bemporad と Morari によって提案された MLD システムについて, その概要を述べる. 詳細は文献 [1] を参考にされたい.

#### 3.1 MLD システムの定義

連続時間 MLD システムは以下で表される.

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A_t x(t) + B_{1t} u(t) + B_{2t} \delta(t) + B_{3t} z(t), \\ y(t) = C_t x(t) + D_{1t} u(t) + D_{2t} \delta(t) + D_{3t} z(t), \\ E_{2t} \delta(t) + E_{3t} z(t) \leq E_{1t} u(t) + E_{4t} x(t) + E_{5t}, \end{cases} \quad (2)$$

ここで,  $t \in \mathbf{R}$  は連続時間,  $x = [x_c^T \ x_\ell^T]^T \in \mathbf{R}^{n_c} \times \{0, 1\}^{n_\ell}$  は連続変数  $x_c$  と論理変数  $x_\ell$  からなる状態である.  $y = [y_c^T \ y_\ell^T]^T \in \mathbf{R}^{p_c} \times \{0, 1\}^{p_\ell}$  は出力であり,  $u = [u_c^T \ u_\ell^T]^T \in \mathbf{R}^{m_c} \times \{0, 1\}^{m_\ell}$  は連続入力  $u_c$  と論理入力  $u_\ell$  からなる入力である.  $\delta \in \{0, 1\}^{r_\ell}$  と  $z \in \mathbf{R}^{r_c}$  は, それぞれ補助論理・連続変数である.

#### 3.2 論理条件の不等式表現

true(T) または false(F) を持つ命題  $X_i$  に対して, 論理演算  $\sim$ (not),  $\vee$ (or),  $\wedge$ (and),  $\rightarrow$ (imply),  $\leftrightarrow$ (iff),  $\oplus$ (exclusive or) を定義し, その演算を表1で定める. これらは, それぞれ以下のように線形制約で表現することができる. ただし,  $\delta_i$  は論理変数である.

$$\begin{aligned} \sim X_1 & \text{ is equivalent to } & \delta_1 = 0, \\ X_1 \vee X_2 & \text{ is equivalent to } & \delta_1 + \delta_2 \geq 1, \\ X_1 \wedge X_2 & \text{ is equivalent to } & \delta_1 = 1, \delta_2 = 1, \\ X_1 \rightarrow X_2 & \text{ is equivalent to } & \delta_1 - \delta_2 \leq 0, \\ X_1 \leftrightarrow X_2 & \text{ is equivalent to } & \delta_1 - \delta_2 = 0, \\ X_1 \oplus X_2 & \text{ is equivalent to } & \delta_1 + \delta_2 = 1. \end{aligned}$$

また,  $f: \mathbf{R}^n \mapsto \mathbf{R}$  は線形,  $x \in \chi$  を仮定する. ここで,  $\chi$  は有界な集合である. そして,  $M \triangleq \max_{x \in \chi} f(x)$ ,  $m \triangleq$

$\min_{x \in \chi} f(x)$  を定義すると, 以下のことが示せる.

$$\begin{aligned} [f(x) \leq 0] \wedge [\delta = 1] & \text{ is true iff} \\ & f(x) - \delta \leq -1 + m(1 - \delta), \\ [f(x) \leq 0] \vee [\delta = 1] & \text{ is true iff } f(x) \leq M\delta, \\ \sim [f(x) \leq 0] & \text{ is true iff } f(x) \geq \varepsilon. \end{aligned}$$

ここで,  $\varepsilon > 0$  である. 同様に以下も求まる.

$$\begin{aligned} [f(x) \leq 0] \rightarrow [\delta = 1] & \text{ is true iff } f(x) \geq \varepsilon + (m - \varepsilon)\delta, \\ [f(x) \leq 0] \leftrightarrow [\delta = 1] & \text{ is true iff } \begin{cases} f(x) \leq M(1 - \delta), \\ f(x) \geq \varepsilon + (m - \varepsilon)\delta. \end{cases} \end{aligned}$$

論理積の項  $\delta_1 \delta_2$  は補助論理変数  $\delta_3 \triangleq \delta_1 \delta_2$  に置き換えることができる.  $[\delta_3 = 1] \leftrightarrow [\delta_1 = 1] \wedge [\delta_2 = 1]$  であるので,  $\delta_1 \delta_2$  は

$$\begin{cases} -\delta_1 + \delta_3 \leq 0, \\ -\delta_2 + \delta_3 \leq 0, \\ \delta_1 + \delta_2 - \delta_3 \leq 1, \end{cases}$$

と等価である. さらに, 項  $\delta f(x)$  は,  $f: \mathbf{R}^n \mapsto \mathbf{R}$  と  $\delta \in \{0, 1\}$ ,  $[\delta = 0] \rightarrow [y = 0]$ ,  $[\delta = 1] \rightarrow [y = f(x)]$  を満足する補助実変数  $y \triangleq \delta f(x)$  に置き換えることができる.  $M, m$  の定義より  $y = \delta f(x)$  は

$$\begin{cases} y \geq m\delta, y \leq f(x) - m(1 - \delta), \\ y \leq M\delta, y \geq f(x) - M(1 - \delta), \end{cases}$$

と等価である.

結局, 命題論理条件は 0-1 線形不等式に, 論理変数と連続変数の関係は混合整数不等式に直すことができ, 対象システムは式 (1) の形式で表現できる.

## 4 遺伝子ネットワークの MLD 表現

### 4.1 モデリング

ここでは, 3 次の連続時間スイッチングネットワークモデルを考え,  $N = \{1, 2, 3\}$  とする. ただし, 一般の場合も同様に考えることができる.

$$\dot{x}_i = -k_i x_i + \tilde{F}_i(y_1, y_2, y_3), \quad (i \in N).$$

論理変数  $y_i$  を  $[y_i = 1] \leftrightarrow [x_i \geq 0]$  と定義すると,

$$m \triangleq \min_{i \in N, t \in \mathbf{R}} x_i(t), \quad M \triangleq \max_{i \in N, t \in \mathbf{R}} x_i(t),$$

を用いて, 以下の連立不等式で表現できる.

$$-m y_i \leq x_i - m, \quad -(M + \varepsilon) y_i \leq -x_i - \varepsilon.$$

また、 $\tilde{F}_i$  は具体的には以下のように書ける．

$$\begin{aligned}\tilde{F}_i(y_1, y_2, y_3) = & a^{(i)} + \tilde{w}_1^{(i)} y_1 + \tilde{w}_2^{(i)} y_2 + \tilde{w}_3^{(i)} y_3 \\ & + \tilde{w}_{12}^{(i)} y_1 y_2 + \tilde{w}_{13}^{(i)} y_1 y_3 + \tilde{w}_{23}^{(i)} y_2 y_3 + \tilde{w}_{123}^{(i)} y_1 y_2 y_3.\end{aligned}$$

ここで、論理積の項  $y_4 \triangleq y_1 y_2$  を MLD システムで表現すると、以下の連立不等式となる．

$$-y_1 + y_4 \leq 0, \quad -y_2 + y_4 \leq 0, \quad y_1 + y_2 - y_4 \leq 1.$$

同様に、 $y_5 \triangleq y_1 y_3$ ,  $y_6 \triangleq y_2 y_3$ ,  $y_7 \triangleq y_1 y_2 y_3 = y_3 y_4$  も表すことができ、 $\tilde{F}_i$  は以下で表される．

$$\begin{aligned}\tilde{F}_i(y_1, y_2, y_3) = & a^{(i)} + \tilde{w}_1^{(i)} y_1 + \tilde{w}_2^{(i)} y_2 + \tilde{w}_3^{(i)} y_3 \\ & + \tilde{w}_{12}^{(i)} y_4 + \tilde{w}_{13}^{(i)} y_5 + \tilde{w}_{23}^{(i)} y_6 + \tilde{w}_{123}^{(i)} y_7.\end{aligned}$$

ここで、発現パターンに関して添え字を 2 進数で表す新たなパラメータを考える．

$$\begin{aligned}w_{001}^{(i)} = \tilde{w}_1^{(i)}, \quad w_{010}^{(i)} = \tilde{w}_2^{(i)}, \quad w_{011}^{(i)} = \tilde{w}_{12}^{(i)}, \quad w_{100}^{(i)} = \tilde{w}_3^{(i)}, \\ w_{101}^{(i)} = \tilde{w}_{13}^{(i)}, \quad w_{110}^{(i)} = \tilde{w}_{23}^{(i)}, \quad w_{111}^{(i)} = \tilde{w}_{123}^{(i)}.\end{aligned}$$

また、 $w_{000}^{(i)} = a^{(i)}$  とする．同様に新たな論理変数を、

$$\begin{aligned}\delta_{001} = y_1, \quad \delta_{010} = y_2, \quad \delta_{011} = y_1 y_2 = y_4, \\ \delta_{100} = y_3, \quad \delta_{101} = y_1 y_3 = y_5, \quad \delta_{110} = y_2 y_3 = y_6, \\ \delta_{111} = y_1 y_2 y_3 = y_7,\end{aligned}$$

とおき、 $\delta_{000} = 1$  とする．すると、相互作用関数は、

$$F_i(\delta_{000}, \delta_{001}, \dots, \delta_{111}) = \sum_{j \in \{0,1\}^3} w_j^{(i)} \delta_j,$$

となる．ただし、 $\tilde{F}_i(y_1, y_2, y_3) = F_i(\delta_{000}, \delta_{001}, \dots, \delta_{111})$  である．

#### 4.2 発現ベースの設計手法の例

ここでは、次の周期的なパターン列  $(y_1, y_2, y_3)$  を考える．

$$\begin{aligned}(0, 0, 1) \rightarrow (1, 0, 1) \rightarrow (1, 0, 0) \rightarrow (1, 1, 0) \rightarrow \\ (1, 1, 1) \rightarrow (0, 1, 1) \rightarrow (0, 0, 1)\end{aligned}$$

ここで、1 回目の遷移を実現させる不等式は、

$$\begin{cases} -w_0^{(1)} - w_4^{(1)} \leq -k_1 b, \\ w_0^{(2)} + w_4^{(2)} \leq -k_2 b, \\ -w_0^{(3)} - w_4^{(3)} \leq -k_3 b, \end{cases}$$

となり、2 回目の遷移を実現させる不等式は次のようになる．

$$\begin{cases} -w_0^{(1)} - w_2^{(1)} - w_4^{(1)} - w_6^{(1)} \leq -k_1 b, \\ w_0^{(2)} + w_2^{(2)} + w_4^{(2)} + w_6^{(2)} \leq -k_2 b, \\ -w_0^{(3)} - w_2^{(3)} - w_4^{(3)} - w_6^{(3)} \leq -k_3 b. \end{cases}$$

この発現パターン列では 6 つの遷移関係があるので、6 組の連立線形不等式からなる制約によってパラメータ値が決定される．例として、 $k_1 = 1, k_2 = 2, k_3 = 3, b = 1$  としたときに得られたパラメータを以下に示す．ただし、以下に挙げられていないパラメータはすべて 0 であった．

$$\begin{aligned}w_0^{(1)} = 1, \quad w_6^{(1)} = -2, \quad w_2^{(2)} = 2, \quad w_4^{(2)} = -4, \quad w_7^{(2)} = 4, \\ w_1^{(3)} = -3, \quad w_3^{(3)} = 6, \quad w_4^{(3)} = 3, \quad w_5^{(3)} = -3.\end{aligned}$$

ここで得られた相互作用関係を図 3 に示す．図中、 $\rightarrow$  と  $\dashv$  の矢印は矢印の向いた遺伝子の発現をそれぞれ活性化、抑制化することを意味する．さらに  $\otimes$  はタンパク質間の相互作用を意味する．例えば図 3 では遺伝子 1 に向かって矢印  $\dashv$  が向かっているが、これは遺伝子 2 と遺伝子 3 がともに発現しているときに、遺伝子 1 の発現を抑制していることを意味している．

また、ここで得られた相互作用パラメータを用いてシミュレーションを行った．このときの濃度変数  $x_i$  の時間変化を図 4 に示す．図中に書かれている数字は各時間区間における遺伝子の発現パターンを表している．例えば時刻 0 から約 0.7 までの時間区間においては、遺伝子の発現パターンは  $(0, 0, 1)$  であり、時刻約 0.7 において遺伝子 1 の濃度が負から正に変化するため、これ以降の時刻では発現パターンが  $(1, 0, 1)$  に変化している．

## 5 遺伝子ネットワークの制御

### 5.1 制御

次の遺伝子ネットワークを考える．

$$\dot{x}_i = -k_i x_i + F_i(\delta_0, \delta_1, \dots, \delta_{2^n-1}), \quad (i = 1, 2, \dots, n),$$

$$F_i(\delta_0, \delta_1, \dots, \delta_{2^n-1}) = \sum_{i_1=0}^{2^n-1} w_{i_1}^{(i)} \delta_{i_1},$$

このとき、この遺伝子ネットワークを「制御する」とは、新たな遺伝子ネットワークを付加することによって、もともとあった遺伝子ネットワークに生じるある発現パターンを禁止したり、周期的な発現パターン列を変更させたりすることを意味するものとする．以下では、もともとある遺伝子ネットワークを「対象ネットワーク」と呼び、この付加された遺伝子ネットワークのことを「制御ネットワーク」と呼ぶものとする．また、対象ネットワークおよび制御ネットワークを構成する遺伝子を「対象遺伝子」および「制御遺伝子」と呼ぶことにする．そこで、 $n_c$  個の遺伝子よりなる制御ネットワークを次のように定める．

$$\dot{x}_{c\ell} = -k_{c\ell} x_{c\ell} + F_{c\ell}(\delta_{c0}, \delta_{c1}, \dots, \delta_{c2^{n_c}-1}), \quad (\ell = 1, 2, \dots, n_c),$$

$$F_{c\ell}(\delta_{c0}, \delta_{c1}, \dots, \delta_{c2^{n_c}-1}) = \sum_{\ell_1=0}^{2^{n_c}-1} w_{c\ell_1}^{(\ell)} \delta_{c\ell_1}.$$

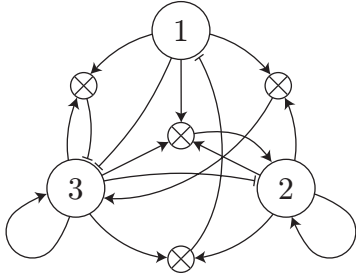


図 3: 得られた相互作用関係

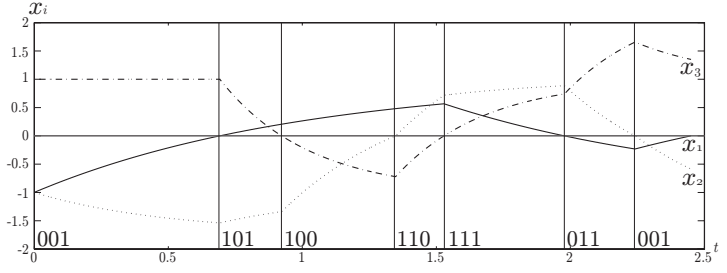


図 4: シミュレーション結果

ここで、制御遺伝子を付加すると、対象ネットワークと制御ネットワークでさらに相互作用が現れる．これを次に表す．

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= -k_i x_i + F_i(\delta_0, \delta_1, \dots, \delta_{2^n-1}) + U_i, \\ \dot{x}_{c\ell} &= -k_{c\ell} x_{c\ell} + F_{c\ell}(\delta_{c0}, \delta_{c1}, \dots, \delta_{2^{n_c}-1}) + Z_\ell,\end{aligned}$$

ただし、 $U_i$  は制御遺伝子が付加された時に対象遺伝子に現れる相互作用関数で、同様に  $Z_\ell$  は制御遺伝子に現れる相互作用関数である．具体的には次のように書くことができる．

$$U_i = \sum_{\ell_1=1}^{2^{n_c}-1} \sum_{i_1=0}^{2^n-1} u_{\ell_1 i_1}^{(i)} \delta_{c\ell_1} \delta_{i_1}, \quad Z_\ell = \sum_{i_1=1}^{2^n-1} \sum_{\ell_1=0}^{2^{n_c}-1} z_{i_1 \ell_1}^{(\ell)} \delta_{i_1} \delta_{c\ell_1}.$$

## 5.2 設計方法

例として、 $n$  遺伝子のネットワーク、

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= -k_i x_i + F_i + U_i, \quad (i = 1, 2, \dots, n) \\ F_i &= \sum_{i_1=0}^{2^n-1} w_j^{(i)} \delta_{i_1}, \quad U_i = \sum_{i_1=0}^{2^n-1} u_{1 i_1}^{(i)} \delta_{c1} \delta_{i_1},\end{aligned}$$

に制御遺伝子を 1 個付加する．つまり、 $n_c = 1$  とする．

$$\begin{aligned}\dot{x}_{c1} &= -k_{c1} x_{c1} + F_{c1} + Z_1, \\ F_{c1} &= \sum_{\ell_1=0}^1 w_1^{(c1)} \delta_{c\ell_1}, \quad Z_1 = \sum_{i_1=1}^{2^n-1} \sum_{\ell_1=0}^1 z_{i_1 \ell_1}^{(1)} \delta_{i_1} \delta_{c\ell_1}.\end{aligned}$$

まず、対象ネットワークのある遷移  $(y_1, y_2, \dots, y_j, \dots, y_n) \rightarrow (y_1, y_2, \dots, \bar{y}_j, \dots, y_n)$  を設定する方法について述べる．対象ネットワークにおいて発現パターンが 1 回遷移する間に、制御遺伝子の発現パターンが高々 1 回遷移することを許すものとする．つまり、

$$(y_{c1}^{(1)}, y_1, y_2, \dots, y_j, \dots, y_n) \rightarrow \quad (2)$$

$$(y_{c1}^{(2)}, y_1, y_2, \dots, y_j, \dots, y_n) \rightarrow \quad (3)$$

$$(y_{c1}^{(2)}, y_1, y_2, \dots, \bar{y}_j, \dots, y_n) \quad (4)$$

となり、対象ネットワークが 1 回遷移する間に制御遺伝子の発現パターンが 1 回遷移することが生じうるため、最

小 1 回、最大で 2 回の遷移を考えなければならない．ここで  $y_{c1}^{(j)}$  は制御遺伝子の  $j$  回目の遷移での、発現を表す論理変数である．ここで、以下のような新たな論理変数を定める．

$$[y_{c1}^{(1)} - y_{c1}^{(2)} = 0] \leftrightarrow [\zeta_{12} = 1].$$

上式を以下のように論理条件を書き換える．

$$\begin{aligned}[y_{c1}^{(1)} = 0] \wedge [y_{c1}^{(2)} = 0] &\rightarrow [\zeta_{12} = 1], \\ [y_{c1}^{(1)} = 1] \wedge [y_{c1}^{(2)} = 0] &\rightarrow [\zeta_{12} = 0], \\ [y_{c1}^{(1)} = 0] \wedge [y_{c1}^{(2)} = 1] &\rightarrow [\zeta_{12} = 0], \\ [y_{c1}^{(1)} = 1] \wedge [y_{c1}^{(2)} = 1] &\rightarrow [\zeta_{12} = 1].\end{aligned}$$

上式はそれぞれ以下の混合整数不等式に変換できる．

$$\begin{cases} -y_{c1}^{(1)} - y_{c1}^{(2)} - \zeta_{12} \leq -1, \\ y_{c1}^{(1)} - y_{c1}^{(2)} + \zeta_{12} \leq 1, \\ -y_{c1}^{(1)} + y_{c1}^{(2)} + \zeta_{12} \leq 1, \\ y_{c1}^{(1)} + y_{c1}^{(2)} - \zeta_{12} \leq 1. \end{cases}$$

すると、発現パターン (2) から (3) への遷移での制御遺伝子の設定は次で行える．

$$[\bar{\zeta}_{12} = 1] \rightarrow [(2y_{c1}^{(1)} - 1)x_{c1}^{*(1)1} \leq -b].$$

これは、 $M, m$  を定義すると次の混合整数不等式で表せる．ただし、 $M, m$  はそれぞれの平衡点の各成分または相互作用パラメータの中の最大値・最小値から  $b$  を加減したものととする．

$$(2y_{c1}^{(1)} - 1)x_{c1}^{*(1)1} + b \leq M\zeta_{12}.$$

さらに、 $s_{c1}^{(1)} \triangleq y_{c1}^{(1)} x_{c1}^*$  の項を混合整数不等式で表すことができる．

$$\begin{cases} s_{c1}^{(1)} \leq M y_{c1}^{(1)}, \\ s_{c1}^{(1)} \geq m y_{c1}^{(1)}, \\ s_{c1}^{(1)} \leq x_{c1}^{*(1)1} - m(1 - y_{c1}^{(1)}), \\ s_{c1}^{(1)} \geq x_{c1}^{*(1)1} - M(1 - y_{c1}^{(1)}). \end{cases}$$

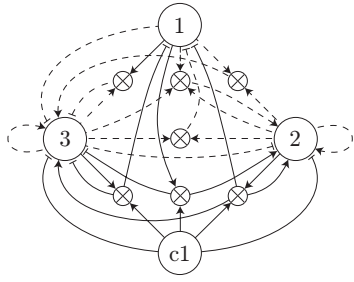


図 5: 得られた相互作用関係

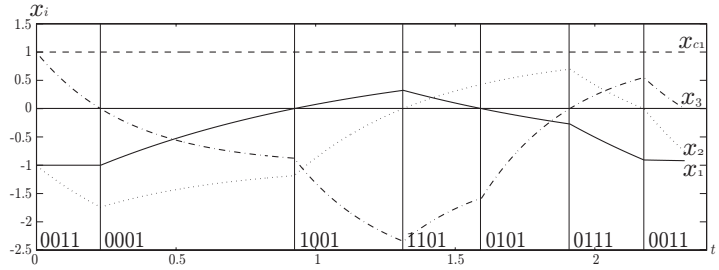


図 6: シミュレーション結果

同様に，対象遺伝子の 1 回目の遷移の設定も，

$$\begin{aligned} [\bar{\zeta}_{12} = 1] &\rightarrow [(2y_i - 1)x_i^{*(1)1} \geq b], \\ &- (2y_i - 1)x_i^{*(1)1} + b \leq M\zeta_{12}, \end{aligned}$$

とできる．

発現パターン (3) から (4) への制御遺伝子の遷移は，反転しないので次で与えられる．

$$(2y_{c1}^{(2)} - 1)x_{c1}^{*(1)2} \geq b.$$

ここで  $v_{c1}^{(2)} \triangleq y_{c1}^{(2)} x_{c1}^*$  も  $s$  と同様に混合整数不等式で表せる．さらに対象遺伝子では反転しない場合と反転する場合をそれぞれ以下のように表すことができる．

$$(2y_i - 1)x_i^{*(1)2} \geq b, (2y_i - 1)x_i^{*(1)2} \leq -b,$$

さらに， $y_{c1}$  と  $u, z, w_c$  の積項も混合整数不等式で書ける．以上より，望みの遷移を混合整数不等式で表すことができる．

ここで，2.3 節と同様に以下で示される評価関数を用いることによって，制御問題は混合整数計画問題に帰着できる．

$$E = \sum_{i=1}^n \sum_{i_1=0}^{2^n-1} |u_{i_1}^{(i)}| + \sum_{\ell_1=0}^1 |w_{c\ell_1}^{(1)}| + \sum_{i_1=1}^{2^n-1} \sum_{\ell_1=0}^1 |z_{i_1\ell_1}^{(1)}|,$$

### 5.3 設計例

ここでは例として 4.1 節で求めた遺伝子ネットワークを対象ネットワークとし，制御遺伝子を 1 つ付加して以下の発現パターン列に変更させる制御を行った．

$$\begin{aligned} (0, 0, 1) &\rightarrow (0, 0, 0) \rightarrow (1, 0, 0) \rightarrow (1, 1, 0) \rightarrow \\ (0, 1, 0) &\rightarrow (0, 1, 1) \rightarrow (0, 0, 1) \rightarrow \end{aligned}$$

また， $k_{c1} = 4$ ， $M = 100$ ， $m = -100$ ， $b = 1$  とした．以下に新たに得られたパラメータを示す．ただし，ここに挙げられていない相互作用パラメータはすべて 0 であった．

$$\begin{aligned} u_{12}^{(1)} &= -2, u_{14}^{(1)} = -2, u_{10}^{(2)} = -2, u_{11}^{(2)} = 2, u_{12}^{(2)} = 4, \\ u_{10}^{(3)} &= -3, u_{11}^{(3)} = -9, u_{12}^{(3)} = 6, u_{14}^{(3)} = -3, w_{c0}^{(1)} = 4. \end{aligned}$$

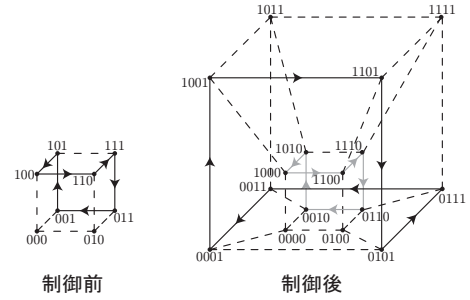


図 7: 制御前後の遷移グラフ

図 5 に新たに得られた相互作用関係を示す．図中の破線は既存の相互作用関係を表し，実線は新たに得られた相互作用関係を表す．また，図 6 は濃度変数  $x_i$  と  $x_{c1}$  の時間変化を示す．さらに，制御前と制御後の発現パターン遷移の変化を図 7 に示す．

## 6 おわりに

遺伝子ネットワークモデルである連続時間スイッチングネットワークをハイブリッドダイナミカルシステムとして捉え，MLD システムで定式化した．与えられた周期的な発現パターン列をもつように相互作用パラメータを決定する問題を扱った．さらに新たな遺伝子ネットワークを付加して発現パターン列の変更をする際の定式化を行い，設計例を示した．

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり，貴重なご意見を賜りました大阪大学 大学院基礎工学研究科 田地宏一先生ならびに牧野和久先生に深く感謝申し上げます．

## 参考文献

- [1] A. Bemporad and M. Morari, *Automatica*, pp. 407-427, vol. 35, 1999.
- [2] 市瀬夏洋, 合原一幸, 第 15 回 回路とシステム (軽井沢) ワークショップ, pp. 589-594, 2002.
- [3] L. Glass, *J. theor. Biol.*, pp. 85-107, vol. 54, 1975.
- [4] T. Mestl et al., *Physica D*, pp. 33-52, vol. 98, 1996.
- [5] R. Edwards and L. Glass, *Chaos*, pp. 691-704, vol. 10(3), 2000.