

遺伝子ネットワークに対する MLD システムの応用

Application of MLD Systems to a Gene Network

中山 英生 田中 寛人 潮 俊光 (大阪大学)

Hideki Nakayama Hiroto Tanaka Toshimitsu Ushio : Osaka University

Abstract: Systems with discrete and continuous dynamics are called hybrid dynamical systems (abbr. HDS). A class of HDS can be formulated by mixed logical dynamical (abbr. MLD) systems. MLD systems are described by linear state equations subject to linear inequalities involving logical and continuous variables. Since discrete dynamics in HDS is constrained by the linear inequalities, MLD systems can describe discrete dynamics as logical variables in the state equations. In this paper, we use continuous MLD systems for a mathematical model of a gene network. We consider an interaction estimation problem in the gene network. Moreover, we consider controlling symbolic dynamics in the original gene network by adding new genes.

Key words : Hybrid Dynamical Systems, MLD Systems, Gene Network, Mixed Integer Linear Programming

1. はじめに

離散ダイナミクスと連続ダイナミクスが混在したシステムをハイブリッドダイナミカルシステム (以下, HDS と呼ぶ) という. HDS はシステム制御の分野だけでなく, 機械工学・電気工学などといった広範な分野にも現れ, 最近ではヒューマンファクターへの応用 [1] などにも用いられている. HDS を表現するモデルにはいくつかあり, その中にあるクラスの HDS を表現するものとして Mixed Logical Dynamical システム (以下, MLD システムと呼ぶ)[2] がある. MLD システムは線形方程式と線形不等式で記述され, HDS がもつ離散ダイナミクスを線形不等式拘束することによって, 離散ダイナミクスを論理変数として状態方程式の中に記述することができる. さらに離散時間 MLD システムではモデル予測制御などが適用できるため, HDS の研究において MLD システムを用いたアプローチは有効であると考えられている. 本報告では, MLD システムの応用例として連続時間 MLD システムを遺伝子ネットワークに適用する. そして, 遺伝子ネットワークにおける相互作用推定問題や, 新たに遺伝子を付加した場合の遺伝子ネットワークの制御問題を扱う.

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

生体内では遺伝子は mRNA に転写され, さらにそれを鋳型として翻訳されることによっ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・非存在によって活性化・抑制化されることがあり, さらにはタンパク質間の相互作用によっても活性化・抑制化されることがある. このように遺伝子からタンパク質の生成過程は複雑なネットワーク構造をしており, これを遺伝子ネットワークと呼ぶ. また, この相互作用はタンパク質濃度がある閾値を超えるとときに生じることがあり, このとき生成する基になった遺伝子が「発現している」と呼ぶ.

遺伝子ネットワークの数理モデルとして, 連続時間スイッチングネットワーク [3, 4, 5, 6] を採用する. $N = \{1, \dots, n\}$ とすると, これは以下の式によって表される.

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

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.

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

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, \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, \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, $R_{y_1 \dots y_n}$ 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 $k_i > 0$ であるので系全体として安定となるため, 安定平衡点と呼ぶ. 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. しかし, 仮想平衡点であっても状態は仮想平衡点に向かって進むため, その途中で発現パターンが切り替わり新たな安定または仮想平衡点に向かうことになる. つまり, 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.

2.3 発現ベースの設計手法

2.2 節で述べたように、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 [3]。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

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

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。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。

3. 遺伝子ネットワークの MLD 表現

3.1 モデリング

ここでは、以下の 3 次の連続時間スイッチングネットワークを MLD システムで表現する。ただし、一般の場合も同様に表現できる。MLD システムに関する詳細は文献 [1] を参照にされたい。ここで、 $N = \{1, 2, 3\}$ とする。

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

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。

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

ここで、 $\varepsilon > 0$ であり、通常はコンピュータの絶対精度である。また、 \tilde{F}_i は具体的には以下のように書ける。

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

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。

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

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。

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

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

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

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。

3.2 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。

$$(0, 0, 1) \rightarrow (1, 0, 1) \rightarrow (1, 0, 0) \rightarrow (1, 1, 0) \rightarrow \\ (1, 1, 1) \rightarrow (0, 1, 1) \rightarrow (0, 0, 1)$$

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。

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

このパターン遷移では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．

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

ここで、得られた相互作用関係を Fig. 1 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 はタンパク質の相互作用を意味する．例えば Fig. 1 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、Fig. 2 は濃度変数 x_i の時間変化を示す．ただし、図中に書かれている数字は各時間区間における発現パターンを表す．

4. 遺伝子ネットワークの制御

4.1 制御

次の遺伝子ネットワークを考える．

$$\dot{x}_i = -k_i x_i + F_i(\delta_0, \delta_1, \dots, \delta_{2^n-1}), \quad (i \in N) \\ F_i(\delta_0, \delta_1, \dots, \delta_{2^n-1}) = \sum_{i_1=0}^{2^n-1} w_{i_1}^{(i)} \delta_{i_1},$$

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．

$$\dot{x}_{c\ell} = -k_{c\ell} x_{c\ell} + F_{c\ell}(\delta_{c0}, \delta_{c1}, \dots, \delta_{2^{n_c}-1}), \quad (\ell \in N_c), \\ F_{c\ell}(\delta_{c0}, \delta_{c1}, \dots, \delta_{2^{n_c}-1}) = \sum_{\ell_1=0}^{2^{n_c}-1} w_{\ell_1}^{(\ell)} \delta_{\ell_1}.$$

ただし、 $N_c = \{1, \dots, n_c\}$ である．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．

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

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_ℓ 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．

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

4.2 設計方法

例として、 n 遺伝子のネットワーク、

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

に制御遺伝子を1個付加する．つまり、 $n_c = 1$ とする．

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

まず、対象ネットワークのある遷移 $(y_1, \dots, y_j, \dots, y_n) \rightarrow (y_1, \dots, \bar{y}_j, \dots, y_n)$ 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、次の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．

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

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

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

$$[y_{c1}^{(1)} = 1] \wedge [y_{c1}^{(2)} = 1] \rightarrow [\zeta_{12} = 1].$$

上式は以下の混合整数不等式に変換できる．

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

このとき、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 を加減したものである．

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

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

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

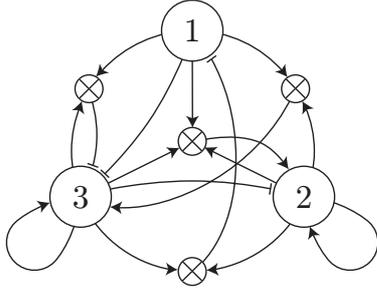


Fig. 1: Estimated interaction relation.

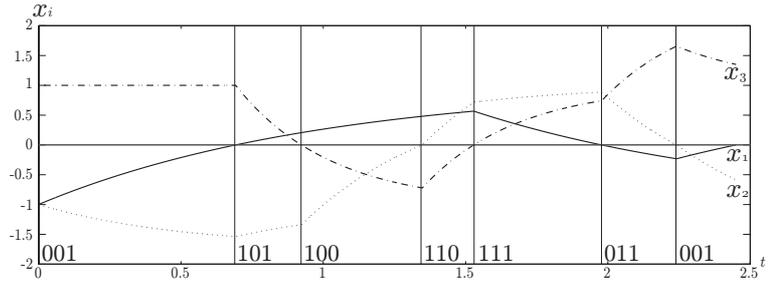


Fig. 2: Simulation result.

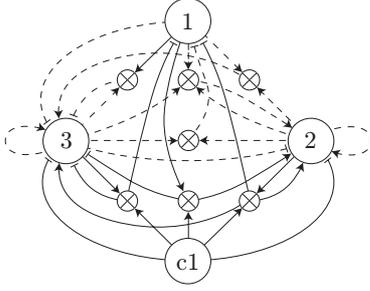


Fig. 3: Obtained interaction relation between the added gene and the original genes.

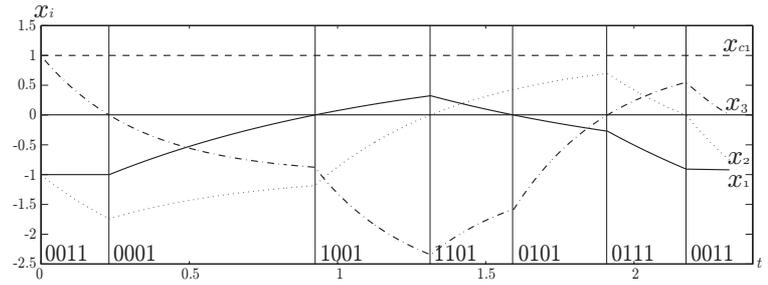


Fig. 4: Simulation result.

同様に、対象遺伝子の1回目の遷移の設定も次で行える。

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

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 $v_{c1}^{(2)} \triangleq y_{c1}^{(2)} x_{c1}^{*(1)2}$ 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_{cj} 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。

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

4.3 設計例

ここでは例として3.1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、ここに挙がられていない相互作用パラメータはすべて0であった。

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

Fig. 3に新たに得られた遺伝子ネットワークの相互作用関係を示す。図中、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、Fig. 4に濃度変数 x_i と x_{c1} の時間変化を示す。

5. おわりに

MLDシステムを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適用した。そして、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することによって、発現パターン列を変更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] J. H. Kim et al., *Proc. SSR2003*, pp. 315-320, 2003.
- [2] A. Bemporad and M. Morari, *Automatica*, pp. 407-427, vol. 35, 1999.
- [3] 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.
- [4] L. Glass, *J. theor. Biol.*, pp. 85-107, vol. 54, 1975.
- [5] T. Mestl et al., *Physica D*, pp. 33-52, vol. 98, 1996.
- [6] R. Edwards and L. Glass, *Chaos*, pp. 691-704, vol. 10, no. 3 2000.