

遺伝子制御ネットワークの機能と頑健性をレアイベントサンプリングで考える: 進化のランドスケープ的な理解に向けて

菊池誠 (共同研究者: 永田新太郎、金子忠宗)

大阪大学サイバーメディアセンター

2019/3/6,7

Contents

- 1 Motivation
- 2 遺伝子制御ネットワーク (GRN)
- 3 モデル
- 4 手法 (Multicanonical Monte Carlo)
- 5 結果: 機能と頑健性

Motivation

進化によって作られたものの特徴 は機能と頑健性

A.Wagner: "Robustness and Evolvability in Living Systems" (2005)

- 機能をガチガチに最適化すると脆弱な系ができそうである
 - 進化は単なる最適化ではない.. のか?

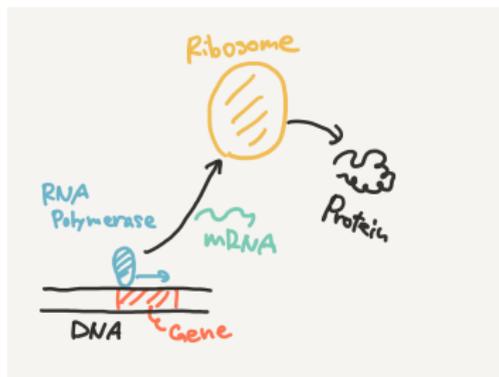
頑健性

- **擾乱に対する頑健性**
 - 発生・分化の安定性: Canalization (Waddington)
 - epigenetic landscape
 - タンパク質折れたたみ: Anfinsen's dogma, Funnel picture (Go, Wolyness)
 - energy landscape
- **変異に対する頑健性**
 - 変異によって機能が低下しない
 - 相同タンパク質など

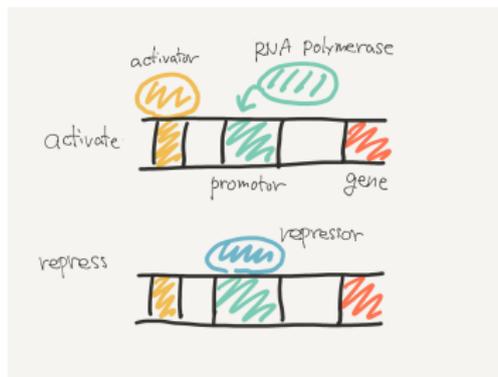
目標

- 進化のランドスケープ的な理解
 - 進化の過程で経由しない表現系まで含めて進化ランドスケープを考えたい
 - ランドスケープそのものの理解
 - 進化はランドスケープ上のどこを通るのか
- 今回は遺伝子制御ネットワークのトイモデルで考える
- 進化したものは珍しいはずなので、レアイベントサンプリング

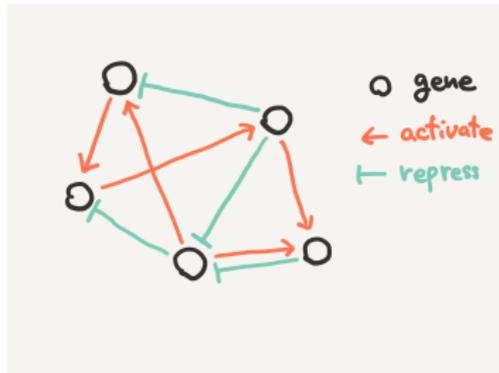
遺伝子制御ネットワーク



遺伝子発現



遺伝子制御



遺伝子制御ネットワークの抽象モデル

- 遺伝子同士が Transcription factor を介して制御し合って細胞状態を調節する複雑なネットワーク
 - TF 自体が遺伝子から作られるタンパク質

問い

- 適応度ランドスケープはどのようになっているか
- 外界への共同的な応答と頑健性はどのように関係するか
 - 変異に対する頑健性
 - 外界の揺らぎ (分子の少数性) に対する頑健性
 - 内部揺らぎ (TF の少数性) に対する頑健性

GRN をランダムに作って、適応度で分類すると、何か普遍的な性質が見られるだろうか

- 進化経路に依存しない性質

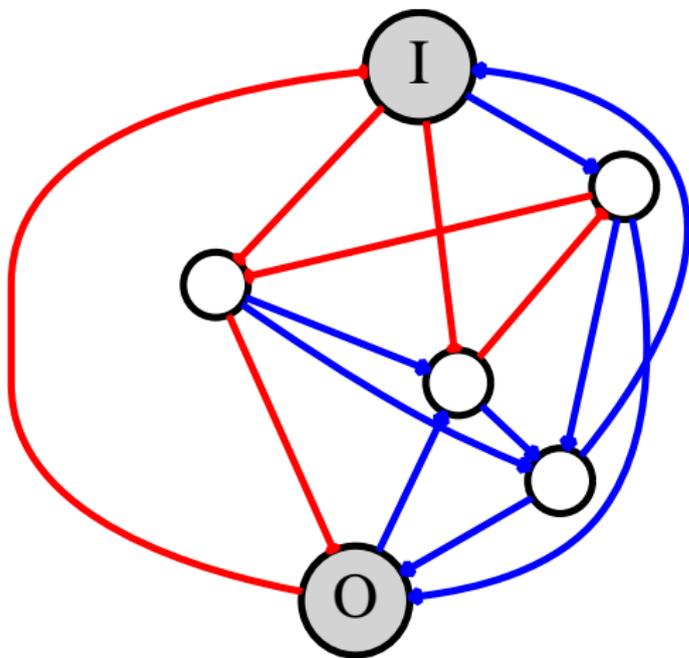
モデル

1 入力1出力の簡単な GRN を考える

- cf. M. Inoue and K. Kaneko PLOS Compt. Bio. **9**(2013)e1003001

有向ランダムグラフ: N ノード、 K エッジ

- ノード: 遺伝子
 - エッジ: 制御関係
-
- 自己制御と相互制御は除く
 - 入力ノードは全ノードへのパスを持つものの中からランダムに選ぶ
 - 出力ノードは全ノードからのパスを持つものの中から選ぶ (後述)



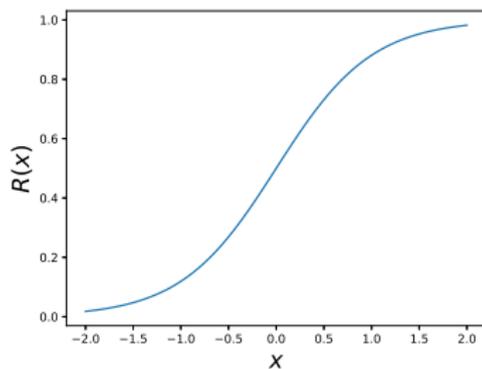
入出力をひとつずつ持ち、自己制御と相互制御がない GRN

離散時間ダイナミクス (ほぼニューラルネット)

$$X_i(t+1; I) = R(I\delta_{j,1} + \sum_j J_{ij} X_j(t; I))$$

$$R(x) = \frac{\tanh x + 1}{2}$$

- cf. A. Wagner: Evolution **50** (1996) 1008
- X_i : i 遺伝子の発現量 ($[0, 1]$ の連続変数)
- J_{ij} : j 遺伝子による i 遺伝子の制御 ($0, \pm 1$)
 - +1: activation, -1: repression
- I : 外界からの入力 ($[0, 1]$ の連続値)
- $R(x)$: **柔らかな** 応答関数



応答関数

- 自発発現はちょっと大きく 0.5
- こういう応答をする素子を組み合わせ、なるべく外界の On-Off に鋭敏に反応する回路を作る
 - cf. M. Inoue and K. Kaneko: EPL 124 (2018) 38002

要求する機能

外界の On-Off 的な変化になるべく
鋭敏に応答しなさい

- 直列につなぐとどんどん応答が小さくなるので、Feed-Forward 型の制御は必須
- On と Off の差を大きくするには activation と repression が両方必要

適応度の定義

- $\bar{X}_i(l)$: 入力 l に対する i 遺伝子の応答の時間平均 (定常状態)
- i 遺伝子の**感応度**: $l = 0$ と 1 への応答の差

$$S_i = |\bar{X}_i(1) - \bar{X}_i(0)|$$

- 条件を満たすノードのうち、**感応度最大**のものを出力ノードとする
- X_{out} : 出力ノードの X (ネットワークの応答)
- **適応度** $f \equiv S_{out}$: 出力ノードの感応度

進化させない計算では適応度は単に機能の強さ

方法 (マルチカノニカル MC 法)

- 詳細釣り合い

$$w_{ij}P(E_j) = w_{ji}P(E_i)$$

- 普通の Metropolis 法では $P(E) \propto e^{-\beta E}$
- $P(E)$ は好きに設定できる

$$P(E) \propto e^{-f(E)}$$

として

$$e^{-f(E)} \sim \frac{1}{\Omega(E)}$$

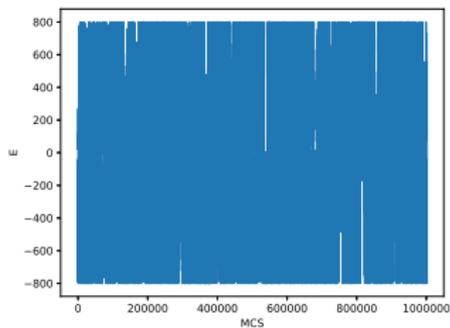
となるように**重み** $f(E)$ を**学習**によって決める

- MCで得られるエネルギーヒストグラム $H(E)$ から状態密度を推定

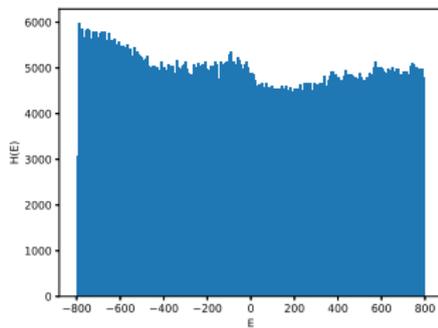
$$\Omega(E) \propto H(E)e^{f(E)}$$

- E を bin に分割
 - $f(E)$ を折れ線近似: マルチカノニカル法
 - B.A. Berg and T. Neuhaus: PRL **68** (1992) 9
 - $f(E)$ は bin の中で一定: エントロピックサンプリング
 - J. Lee: PRL **71** (1993) 211
- 学習は Wang-Landau 法
 - エントロピックサンプリングにしか使えない
 - F. Wang and D.P. Landau: PRL **86** (2001) 2050

2D Ising Modelでの例



エネルギーの時系列



エネルギー分布

エネルギー以外への応用

- **ランダム行列の固有値分布**
 - N. Saito, Y. Iba and K. Hukushima: PRE **82** (2010) 031142
- **カオス系の中の周期軌道探索**
 - A. Kitajima and Y. Iba: Compt. Phys. Comm. **182** (2011) 251
- **結合カオス系の安定性**
 - N. Saito and M. Kikuchi: New J. Phys. **15** (2013) 053037
- **魔方陣の数**
 - A. Kitajima and M. Kikuchi: PLOS One **10** (2015) e0125062

進化の問題にマルチカノニカル法によるレアイベントサンプリングを用いて進化ランドスケープを議論した最初の論文はたぶんこれ

"Robustness leads close to the edge of chaos in coupled map networks: toward the understanding of biological networks"

N. Saito and M. Kikuchi: New J. Phys. **15** (2013) 053037

結合カオス系 (GRN の抽象モデル) の進化と頑健性

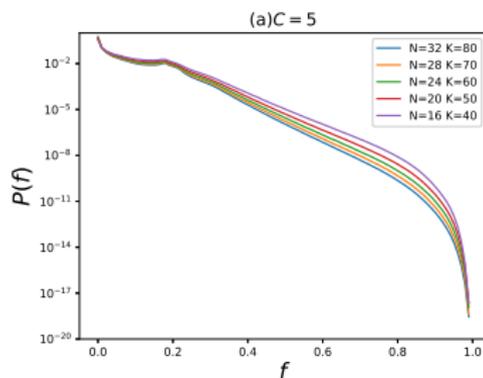
GRN への応用

- エネルギーの代わりに適応度を平坦化するサンプリング
 - 適応度 (0 ~ 1) を 100bin に分割
- 原理的には様々な適応度の GRN をランダムサンプリング
 - 一般には相関あり
- ただし、bin 内はミクロカノニカル

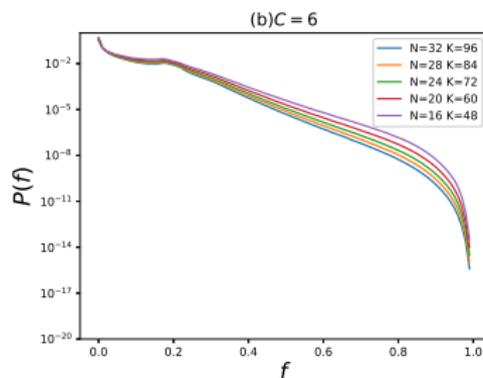
- ノード数 $N = 16 \sim 32$
- エッジ数はノードにつながるエッジの平均数
 $2N/K = 5, 6$
 - 主に5の結果を見せます

結果 1

Fitness Landscape



適応度の実現確率
($2K/N = 5$)

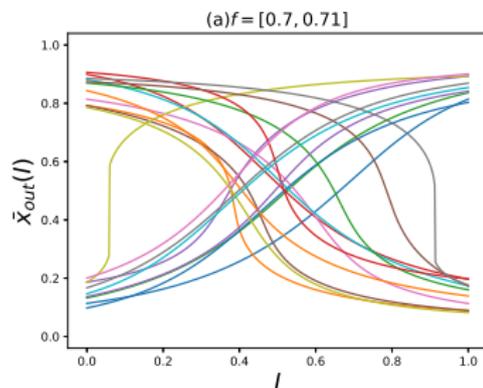


適応度の実現確率
($2K/N = 6$)

- **珍しさの閾値** が存在
 - 95%以上は $F < 0.2$
- 閾値以上の F を持つ GRN は指数的に珍しい
- $F > 0.9$ は指数以上に珍しい
 - $F > 0.99$ を**最適アンサンブル**とする

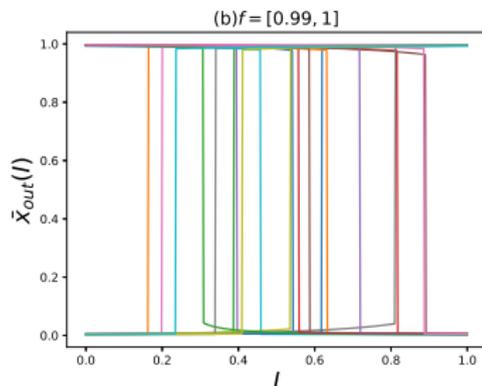
適応度が高い GRN は rare

定常状態での応答



感応度 0.7 ~ 0.71 (20
サンプル)

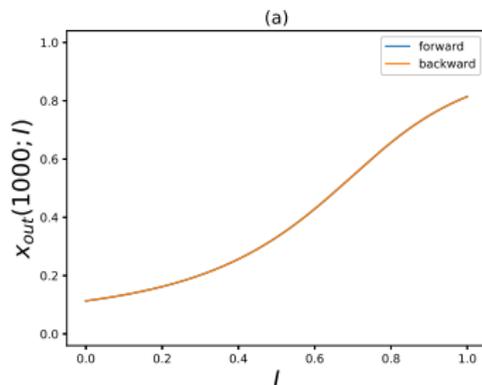
- 全 $S_i = 0.5$ から出発したときの定常状態での応答
 - 入力に対して滑らかに応答が変化する
 - 一つの固定点



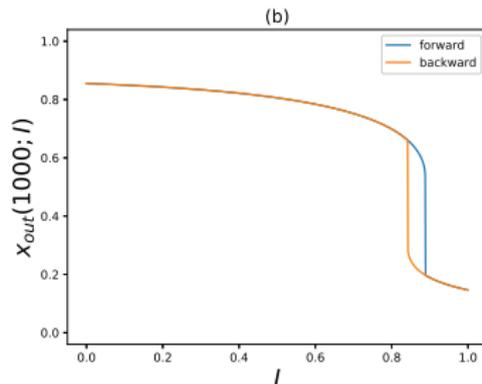
Fittest ensemble (20 サンプル)

- 最適アンサンブルでは入力に対して階段関数的に応答する
 - 二個の固定点の切り替えで応答
 - Ultra sensitivity

$f \sim 0.7$ での応答

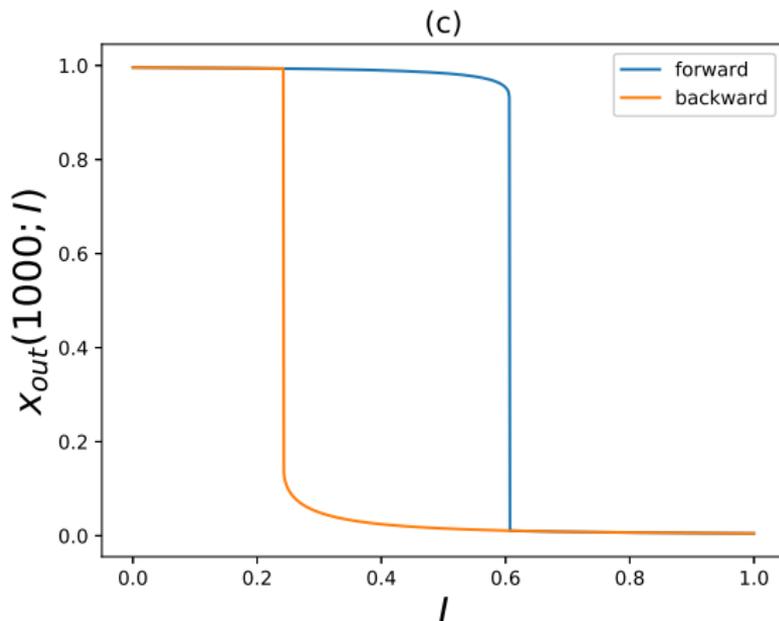


入力をスイープ 1 (no bifurcation)



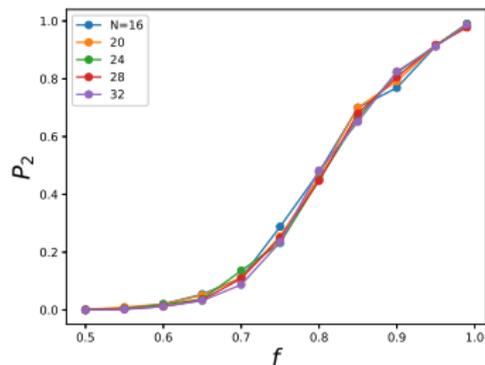
入力をスイープ 2 (saddle-node bifurcation)

Fittest Ensemble での応答



入力をスイープ (saddle-node bifurcation)

安定固定点が二個ある GRN の出現率

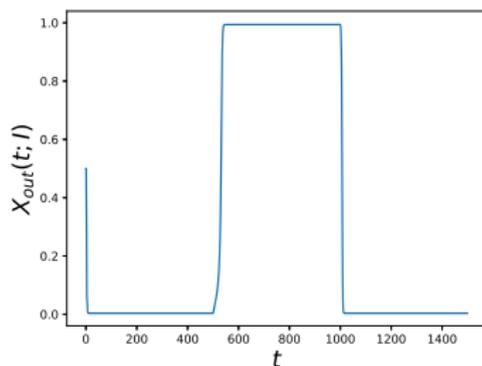


- 適応度に対して
単調増加
 - 機能と固定点数
の対応
- Fittest Ensemble
で99%が安定固
定点二個

適応度が上がるとどこかで必ず固定点が一個から二個に増える**大進化**が起きる。どんな進化経路だろうと必ず起きる

- 進化の universality
- 適応度が表現形を拘束する例

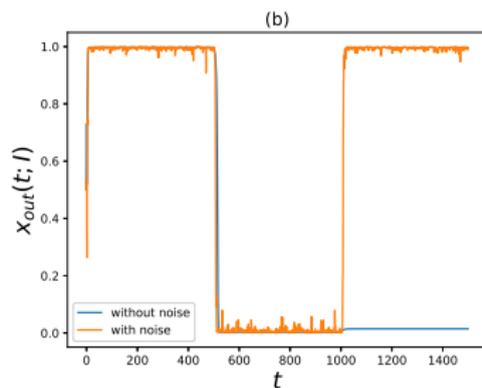
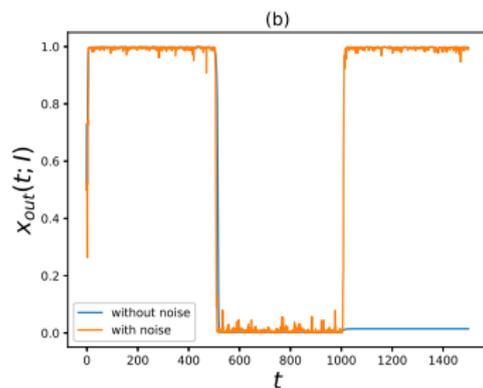
dynamical response



入力を急変させたときの
応答

- 入力の急変に対して61%のGRNは追従できる
 - 双安定領域が0または1を含むか含まないか

Noise-induced ultra sensitivity



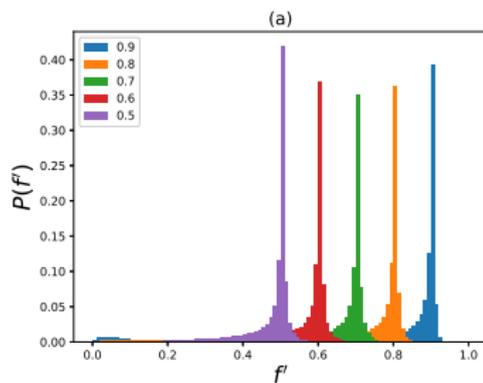
固定点とノイズに対する頑健性

- 固定点切り替えで応答する GRN の約 60% が
入力の急変に追従
- 追従できる GRN は入力ノイズ・内部ノイズ
ともに頑健
- 追従できない GRN の中には内部ノイズに
よって入力に追従できるものもある
 - Noise-Induced Ultrasensitivity
 - 合計で約 70% が入力に追従できる

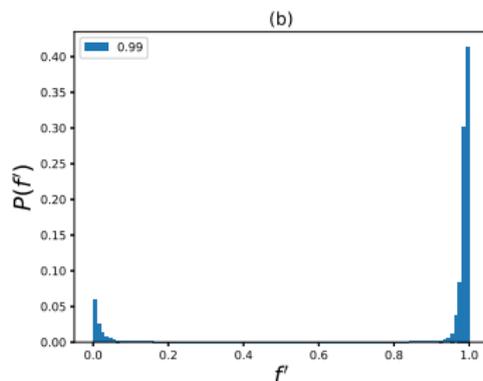
変異に対する頑健性

- エッジを一本だけ切る変異を入れたときに適応度はどう変わるか
 - 比較的弱い変異 (TF のちょっとした変異で Affinity が変わるなど)
 - 可能な変異をすべて試す
 - 入出力ノードは同じとする

変異後の適応度 f' の分布

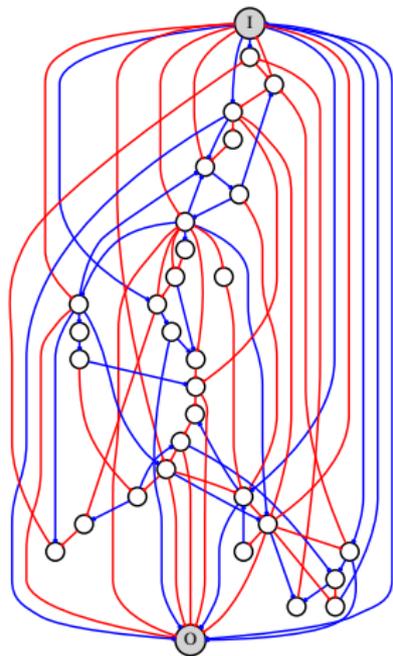


さまざまな適応度アン
サンプル



最適アンサンプル

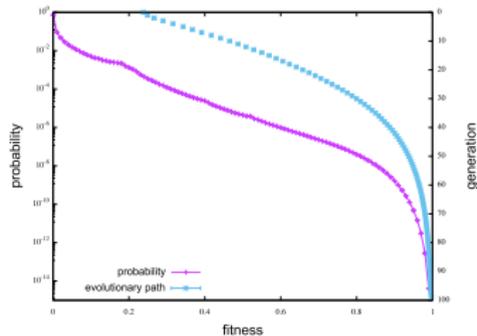
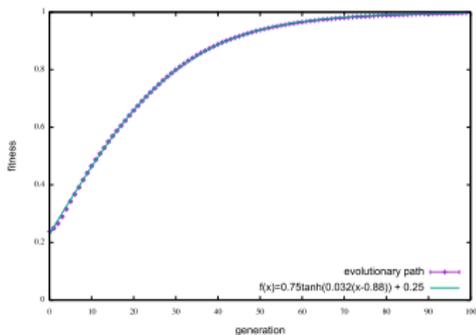
- 大多数のエッジは変異に対して中立的
- 最適アンサンブルでエッジは中立と致死にほぼ二分される
 - 中間的なエッジは少ない



致死のエッジを持たない GRN の例

結果2

- 進化シミュレーションと比較してみる
 - 進化シミュレーションには多くの任意性があるが、とにかくランダムサンプリングと進化を比較して、何が言えるか
- 進化シミュレーションのために少しだけモデルを変える
 - 自己制御・相互制御あり。入出力ノード固定
- 1000 個体から適応度の高い 500 個体を残し、500 個にそれぞれ変異
 - 10000run を行い、最大適応度になったものの進化経路を調べる



世代と適応度 (tanh で 適応度ランドスケープ
fit と進化速度

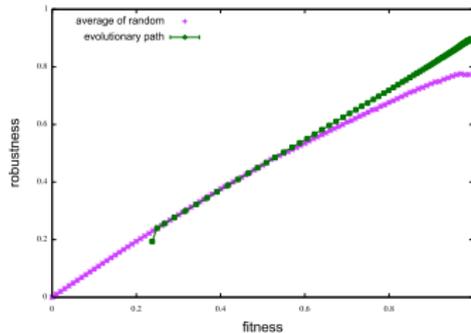
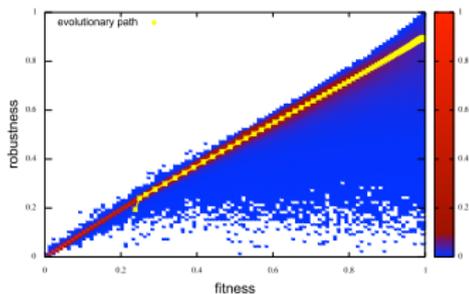
進化速度はほぼエントロピーで決まる

頑健性の指標

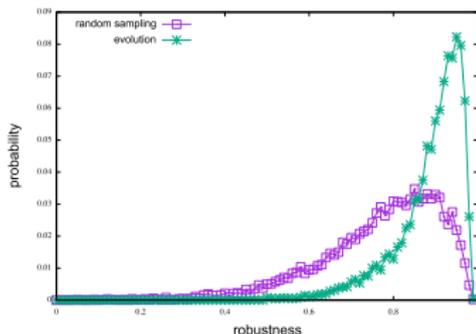
すべてのエッジの切り方に対して

$$\frac{1}{K} \sum_{edge} f'$$

を各 GRN の robustness とする



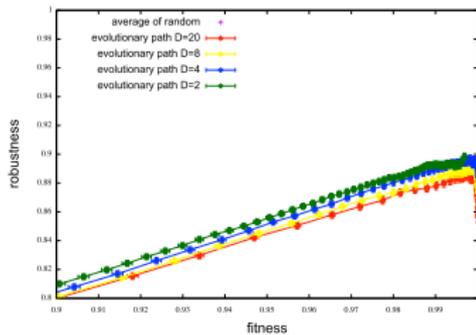
Robustness の分布と進化経路 Robustness の平均と進化経路



- 最適アンサンブルでの Robustness 分布
- 進化シミュレーションで $f = 0.99$ を超えた直後のサンプルでの Robustness 分布

進化は大きくふたつの段階に分けられる

- ① ほぼエントロピーで決まる段階
- ② 頑健性を進化させる段階 (ランダムサンプリングの平均よりも高い頑健性を獲得する)



進化経路の複製数依存性

まとめ

適応度が高い GRN の性質として

- ① 安定固定点を二個持つ (Ultra sensitivity)
 - 進化経路にかかわらず**大進化**がある
- ② 三つの頑健性を持つ
 - 変異に対する頑健性
 - 外界の揺らぎに対する頑健性
 - 内部揺らぎに対する頑健性

進化は頑健性が高くなる方向へのバイアスを持つ

マルチカノニカル法によるレアイベントサンプリングは進化のランドスケープを考えるために有効な方法