

# 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 (阪大サイバー)

生命現象は長い進化の過程を経て生み出されたものであり、物質の振る舞いとして考えるなら極めて珍しい。その著しい特徴として機能と様々な頑健性が挙げられる。頑健性としては遺伝子の変異に対するものや揺らぎに対するものが考えられる。直感的に考えると、機能性だけを追求して最適化を行えば変異や揺らぎに対しては脆弱なものが得られそうである。すなわち、生命現象が頑健性を獲得しているのは進化が単なる最適化ではないことを意味していそうである。ところが、進化を研究するために進化シミュレーションを行うと、当たり前ながら進化の過程を辿ることしかできず、適応度と進化とを切り離して議論できない。これを打開して、進化が実際に辿るよりも広い状態空間のランドスケープを調べることはできないだろうか、というのが本研究の動機である。ただし、今回はそこまでは到達しない。

具体的な問題として遺伝子制御ネットワーク (GRN) のトイモデルを考える。細胞が外界の状況に応じて状態を変えるために、たくさんの遺伝子が転写因子によって互いに制御し合う複雑なネットワークが用いられる。これが GRN である。本研究ではひとつの入力遺伝子とひとつの出力遺伝子を持つ簡単な GRN を対象とする。遺伝子をノード、制御関係をエッジで表現した有向ランダム・グラフを GRN に見立て、神経回路網モデルと同様の離散ダイナミクスを仮定する。これに対し、入力の on-off をなるべく鋭敏に見分けるタスクを課す。すなわち、入力の最小値と最大値に対する出力の差を「適応度」とし、それがなるべく大きくなることを要請する。

ここで我々は進化シミュレーションを行わずに、GRN をやみくもにランダムサンプリングしたい。可能なら全探索したいところであるが、それでは小さい系しか扱えないのでサンプリングで我慢しよう。しかし、機能の高い GRN は珍しいだろうから単なるランダムサンプリングでは調べられない。そこで、この系にマルチカノニカル・モンテカルロ法 (McMC) を適用する。McMC は平衡統計力学の分野で発展した計算手法であり [1]、元々はエネルギーについての均等分布を得る方法だった。我々は既にこの手法を結合写像系の安定性 [2] や魔方陣を数える問題 [3] に応用し、平衡統計力学以外の問題にも応用できることを示してきた。正しく言うなら、これらに用いたのは McMC のバリエーションであるエントロピック・サンプリングである [4]。これを GRN に適用し、エネルギーの代わりに適応度を用いれば、様々な適応度を持つ GRN を原理的にはランダムにサンプルすることができる。得られた GRN を適応度で分類したマイクロカノニカルアンサンブルを

作り、その普遍的な性質を調べるのが今回の目的である。McMCに必要なパラメーター学習には Wang-Landau 法を用いる [5]。

計算結果はいささか意外である。適応度が低い GRN はひとつの安定固定点を持ち、それが入力の変化に応じて移動することで on-off に応答する。ところが適応度が高い GRN は安定固定点を 2 個持ち、on-off に対して固定点の切り替えで応答するようになる。入力を力学系の分岐パラメーターと見なせば、二度の saddle-node 分岐をする力学系が得られたわけである。そこで安定固定点を 2 個持つ GRN の割合を調べてみると、適応度に対してシグモイド的に単調増加し、適応度最大のアンサンブルではほぼすべてのネットワークが安定固定点を 2 個持つことがわかる。つまり、単に機能が高いことを要請しただけで、力学系としての性質が決まってしまうのである。この固定点切り替えの仕組みによって、入力や内部状態にノイズを加えた場合にも GRN は入力変化に対して安定的に応答する。

これを進化の文脈で考えるなら、進化によって適応度を上げようとするれば、進化過程のどこかで必然的に新たな分岐構造が出現する「大進化」が起きることを意味する。我々の結果は進化過程によらない普遍的なものなので、どのような進化過程を辿ろうとこの大進化が起きなくてはならないことが結論される。また、ノイズに対する頑健性は機能の副産物として必然的に生じる。

では変異に対する頑健性はどうか。ネットワークのエッジを一本切る変異に対して適応度がどのように変化するかを調べたところ、大多数のエッジは変異に対して中立で、ごく少数のエッジが致命的だった。興味深いことに致命的エッジを持たない「完全に頑健」な GRN も少数ながら存在する。また、サイズの大きな GRN ほど相対的に頑健性が高い。どうやら、変異に対する頑健性はそれほど珍しい性質ではないようである。

このように、進化の問題を平衡統計力学の手法、とりわけレアイベントサンプリングの手法で扱うことにより、ダイナミカルな進化シミュレーションでは調べられない知見が得られる。本研究はそのひとつの例である。

#### References:

1. B.A. Berg and T. Neuhaus: Phys. Lett. B267 (1991) 249.
2. N. Saito and M. Kikuchi: New J. Phys. 15 (2013) 053037.
3. A. Kitajima and M. Kikuchi: PLoS ONE 10 (2015) e0125062.
4. J. Lee: Phys. Rev. Lett. 71 (1993) 211.
5. F. Wang F and D.P. Landau: Phys. Rev. Lett. 86 (2001) 2050.