計画研究: 2000~2004年度

## 遺伝子・タンパク質系ダイナミクスの非線形システム的理解

●伊庭 斉志¹ ◆合原 一幸² ◆市瀬 夏洋³ ◆陳 洛南⁴

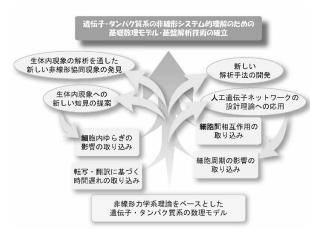
1) 東京大学大学院新領域創成科学研究科 2) 東京大学生産技術研究所 3) 京都大学情報学研究科 4)大阪産業大学工学部

### 〈研究の目的と進め方〉

遺伝子・タンパク質系ダイナミクスを、膨大な数からなる遺伝子群とそれらによって生成されたタンパク質群等からなる大規模ネットワークシステム(遺伝子・タンパク質ネットワークシステム)の非線形ディジタル・アナログ時空間ダイナミクスとしてとらえ、ゲノム-プロテオームに関わる工学技術に対する基礎的知見を得ることを目的とする。このために以下のような方針で研究を遂行する。

- 1) 数理モデルを構成してこの大規模ネットワークシス テムが取り得る定性的ダイナミクスおよびその機能 との関連等に関する現象レベルの検討を行う.
- 2) 遺伝子・タンパク質ネットワークシステムの動的な特性を検討するための方法を確立する.
- 3) このネットワークシステムの時空間変化を把握し、特徴を理解し、あるいは制御する.

本研究では、非線形ネットワークのモデリングとその理論的および数値的解析、大自由度力学系の分岐理論解析、および遺伝的アルゴリズム・遺伝的プログラミングにおける記号的なダイナミクスの理論に精通する研究者から成る本研究組織を編成することによって、遺伝子・タンパク質ネットワークのダイナミクスの包括的理解をめざしている。つまり、遺伝子・タンパク質ネットワークの時空間ダイナミクスの理論的解析および実際の遺伝子データとの比較・検討を本格的に行おうとするものである。



遺伝子・タンパク質系の数理モデル開発

### 〈研究開始時の研究計画〉

これまでに、タンパク質発現とmRNA発現の関係を基にした遺伝子ネットワークのモデル化を行い、その力学的特性を用いた設計法が提案されていた。しかしながら一般に、システムを最適化や推定する場合、その性能が評価関数として数値的に表現できない場合が多い。ゲノムネットワークでは、マイクロアレイから得られるデータにおけるノイズ、冗長性、希少性などの理由から、推定の逆問題を一度に得られたデータから解くことは不可

能になる。そのためユーザである生物学者が対話的にシステムを操作しながら推定を実行することが必要である。このための第一歩として,GUI環境を備えた対話的な進化型推論システムを設計する。また,遺伝子・タンパク質ネットワークにおけるスイッチングや発振の基本的メカニズムを調べるとともに,そのネットワークがイナミクスの分岐構造やアトラクタ構造などの動力学的特性を解明する。さらに,遺伝子ネットワークを設計する方法を開発することにより,遺伝子ネットワークの有するシステム的特性の理解を進める。また実際の遺伝子・タンパク質ネットワークとの関連を探る。以上をまとめると,本研究での計画は次のようになる。

- 1) 遺伝子・タンパク質ネットワークにおける時間遅れや 細胞周期などの要因の影響を,決定論的モデルをもと に解明する.
- 2) 遺伝子・タンパク質ネットワークの安定性,遺伝子発現パターンと相互作用経路に関するノイズの影響を確率論的モデルにより定性的及び定量的に解明する.
- 3) mRNA発現による遺伝子ネットワークとダイナミカルノイズを摂動とした遺伝子ネットワークを設計する.
- 4) 推定された遺伝子ネットワークを表示するための新しい可視化システムを提案する.

### 〈研究期間の成果〉

本研究では、遺伝子・タンパク質ネットワークの動的 特性理解のための数理的基盤の確立を目指して、まず遺 伝子・タンパク質ネットワーク動的特性解析の基礎とな る数理モデルを、特に振動・スイッチ・パルス応答など の遺伝子・タンパク質ネットワークにおいて重要と考え られる動的現象に特に注目して構築した。そして、その 知見をさらに拡張し、振動やスイッチなどの特性を持つ 人工遺伝子・タンパク質ネットワークの設計を行うため の構成論を提案した。特に、振動およびスイッチについ ては、パラメータ値などの詳細によらない一般理論を構 築した点で大きな貢献をしたと考えている。

とくに研究期間前半においては、化学量論的な情報をもとにした、細胞内ネットワークにおける揺らぎの解析を容易にする座標系の導入とその導出方法を提案した。このために、化学反応に起因する揺らぎを、"揺らぎの生成と伝播"とに機能的に分離してネットワーク全体で統合評価する解析手法を考案した。さらに、遺伝子発現の揺らぎを減らすいくつかの機構についてその限界を評価した。また、細胞内情報伝達において、化学物質の個数の揺らぎにより信号の確率的な増幅が起こりうることを示し、同時に情報伝達の効率を最大化する最適な物質の個数が存在することを示した。

また,定性的発現パターン (バイナリパターン)を与え,微分方程式による定量的モデルネットワークを出力する設計システムを開発した.ネットワークの設計方法

が学習理論におけるマージン最大化法と等価であることを示し、本方法が相互作用の設定に対して汎化能力を有することを示した。また系にダイナミカルノイズが存在する場合のネットワーク推定を試み、外部摂動が無い場合でも適切な相互作用を推定することができ得ることを示した。

さらに、進化論的な計算手法(遺伝的アルゴリズム、遺伝的プログラミング)を応用して、動的な遺伝子・タンパク質ネットワークの推定を試みた。具体的には数十程度のノードからなる重み付きネットワークモデルや微分方程式系のモデルのトポロジーとパラメータを同定し、そこから遺伝子の発現の因果関係を推定することに成功している。ネットワークモデルとしてはS-system、微分方程式系,重み付き表現、ペトリネットなどさまざまなモデルが扱えるような柔軟な推定スキームを確立した。具体的には数十程度のノードからなる重み付きネットワークモデルや微分方程式系のモデルのトポロジーとパラメータを同定し、そこから発現の因果関係を推定することに成功した。

次に、研究期間後半では、前半での結果のさらなる拡 張と並行して、細胞内ゆらぎ、細胞増殖、細胞間相互作 用など、これまで数理モデル研究が不十分であった特性 を考慮した数理モデル化を行ない、個別例の解析および 汎用的な数理解析手法の開発を行った、具体的には、細 胞内ゆらぎをコントロールしうるメカニズムとして、転 写・翻訳比、フィードバックループ、非特異的結合によ るバッファリングなどを数理解析結果に基づいて提案し、 またこれらのメカニズムが相互に干渉しあうことも示し た、そして、これらを用いた細胞内ゆらぎに対してロバ ストな人工遺伝子・タンパク質ネットワークの設計につ いても議論した. 同時に個別の現象の解析を通して、細 胞内ゆらぎを解析するための手法として、線形ノイズ近 似におけるゆらぎのDecompositionや確率ネットワーク 解析の手法を提案した、さらに、細胞増殖や細胞間相互 作用を取り込んだ数理モデルを用いて、その非線形ダイ ナミクスと協同効果などを明らかにした.

また、遺伝子ネットワークを表示するための新しい三次元表示システムを提案した。これは従来のネットワーク推定の抱えていた問題点(表示可能ネットワークサイズの限界や、局所表示と全体のネットワーク構造表示のトレードオフ)を解消することを目的とする。ネットワーク表示に必要なレイアウトを得るための配置アルゴリズムを複数示し、適切に配置が最適化されることを実証した。そしてこの方式に基づいた可視化アプリケーションソフト(GIOVE)を構築した。実現したシステム上で実際の遺伝子構造(イースト菌など)を表示し、その有効性を検証した。

研究全体として、遺伝子・タンパク質ネットワークに 関する数理モデル理論の構築と解析手法の開発において、 大きな成果を挙げたと考えている。以下では個々の研究 成果の詳細について述べる。

### (1) タンパク質ネットワークの基礎理論開発

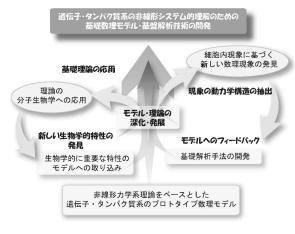
本研究では、まず研究の基盤となる遺伝子・タンパク質ネットワークの基礎的な数理モデルを構築する目的で、人工遺伝子・タンパク質ネットワークをターゲットとして取り上げ、その動的振る舞いについての基礎理論の構築を、多変数の非線形微分方程式をベースにして行った、特に遺伝子・タンパク質ネットワーク固有の特性である、

転写因子タンパク質を介した遺伝子とタンパク質の相互 作用,転写・翻訳過程の時間遅れ,タンパク質の修飾や 分解過程などを考慮に入れた遺伝子・タンパク質ネット ワークの基礎理論開発に取り組んだ.

遺伝子発現制御ネットワークは、転写因子における発 現制御等に見られるように,本質的に非線型性を伴なう. これは、挙動が知られている部分の結合として、全体の 挙動を予測するということが.必ずしもできないことを 意味している。たとえば、遺伝子間相互作用によって発 振応答を生成すような系が知られているが、単一の遺伝 子の応答特性(部分の挙動)から、発振特性(全体の挙 動) は定性的には予測されないことが最も簡単な例であ る. 従って、遺伝子ネットワークの設計を考える場合、 たとえ転写因子に対する応答特性が十分に知られていた としても、部分である遺伝子の相互作用を単純に設定す ることによっては、望まれる全体の挙動を達成できない ということが問題となる. そこで我々は, 全体の挙動で ある発現パターン時系列情報をあらかじめ設定し、それ に矛盾のないようにネットワークを自動設計する方法を 採用した。すなわち、設計者は全体の発現パターン時系 列を与え、その挙動を発生するモデルネットワークを出 力するような設計システムである。本研究では、(1) 定 性的発現パターン (バイナリパターン) を与え、(2) 微 分方程式による定量的モデルネットワークを出力する設 計システムを開発した。(1) は設計者の意図を反映させ るためには単純な入力情報でなければならないため、(2) は実際系との対応をはかるためである. 今年度までに, 発振特性を示すネットワーク,スイッチング特性を示す ネットワークが設計可能であることを示し、複数の発振 パターンを単一のネットワークへ埋め込む方法を開発し た. また, パターン遷移の矛盾あるいはノイズに対する ロバスト性を実現するように設計アルゴリズムを改良し た.

その結果、(1) 転写・翻訳に内在する時間遅れがネットワークの振る舞いに及ぼす一般的な影響、(2) 分解速度に起因する遅れがネットワークの周期的な舞いに及ぼす影響に関し、パラメータ値などの詳細によらない一般理論の構築および、解析手法・分岐解析手法・数値解析手法を構築することができた[7]、[12]—[19].

さらにこの結果の応用として、人工遺伝子スイッチや人工遺伝子振動子、人工遺伝子センサーに関して、数理モデルに基づく解析とコンピュータシミュレーションを組みあわせた in silico スクリーニングによる最適なデザインの探索方法の提案を行い、具体的な設計例を示すことに成功した[7],[14],[18],[20].



基礎数理モデル・基盤解析技術の確立

### (2) 細胞内ゆらぎのメカニズムの解明

(1)の基礎理論の応用結果の実験との比較と国内外の他の研究から、特に細胞内ゆらぎの影響が重要であることが明らかになった.そこで、分子数の少数性に起因する確率的挙動の数理モデル化と個別現象の解析を行い、細胞内ゆらぎをコントロールしうるメカニズムとして、転写・翻訳比、フィードバックループ、非特異的結合によるバッファリングなどが挙げられることを明らかにし、同時にこれらのメカニズムが相互に干渉しあうことも示した[1],[3],[5],[9].そして、これらの結果に基づき、細胞内ゆらぎに対してロバストな人工遺伝子・タンパク質ネットワークの設計についての提案を行い、また近年注目を集めているMolecular Crowdingなどの細胞内特性がゆらぎの低減に寄与している可能性を理論的側面から示唆した[3].

また、これらの細胞内ゆらぎに関する個別の現象の解析を一般化し、細胞内ゆらぎを解析するための汎用的手法として、線形ノイズ近似におけるゆらぎのDecompositionと確率ネットワーク解析の手法を開発した[4],[6],[8],[10],[11],[21].

遺伝子・タンパク質ネットワークの動的振る舞いが、細胞周期によってどのような影響を受けるかを評価するため、Impulsive Differential Equations による細胞周期を取り込んだモデル化を提案した。その解析から、細胞周期の影響によってネットワークの安定性などが変化するだけでなく、カオス的振舞いや複数のアトラクターの共存など、より複雑な現象が生じうることを示した。

遺伝子・タンパク質ネットワークの確率的挙動を解析的に評価するための手法として、線形ノイズ近似法に基づく揺らぎの解析手法を提案した。多くの解析的手法を ひったいに限られることを 克服するため、高次元に拡張が可能でかつ直感的に理解しやすいグラフ表現を取り込んだ、新しい揺らぎ解析方法である確率ネットワーク解析を導入した。さらに、機能タンパク質と細胞内の様々な物質との間の非特異的な相互作用が、遺伝子発現に際して確率性に起因した細胞内のタンパク質の個数の揺らぎを抑えるための機構として機能しうることを理論的に示し、近年注目を集めているMolecular Crowdingなどの細胞内特性が揺らぎの低減に寄与している可能性を示唆した。

これらの研究により、遺伝子・タンパク質ネットワークに関する数理モデルの基礎理論の構築と解析手法の開発、およびそれらの応用に関して、大きな成果が得られた。

### (3) 遺伝子発現のスィッチングメカニズムのモデル解明

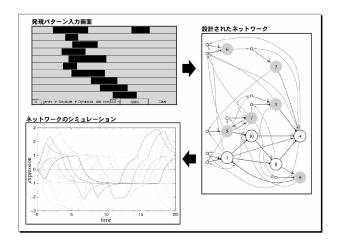
理論的・数値的な手法を用いて、遺伝子の転写・翻訳 過程に伴って生じる時間遅れや細胞周期の存在が遺伝子 ネットワークの動的振る舞いに及ぼす効果を解析し、定性的な振る舞いが大きく変わりうることを示すと同時に、定性的な振る舞いが変わらないための条件などを明らかにした。また、これらの理論解析結果を、遺伝子発現のスイッチングや周期振動などのモデリングへ応用した。

遺伝子ノックアウト法のような外部摂動の代替として、系が内部的に有すると予想されるダイナミカル・ノイズを用いて、隠された制御関係を観測することが可能であるかを検討した.遺伝子ノックアウト法では、すくなくともノックアウトする遺伝子に対する影響は既知であるが、ダイナミカル・ノイズではその影響は未知である。従って、発現パターンにおいて完全にランダムな成分は除去されなければならないため、その方法論について考

察した.

これまでの研究成果として、区分線形微分方程式による遺伝子ネットワークモデルを用いた、タンパク質およびmRNA発現パターンデータからの相互作用推定法を提案し、矛盾データに対応できるように推定法を拡張した。さらに系にダイナミカル・ノイズが存在する場合のネットワーク推定について検討した。結果として、ダイナミカル・ノイズが存在する環境下において、本推定法はすくなくともターゲットネットワークを含むようなネットワーク構造を推定できることが示された。

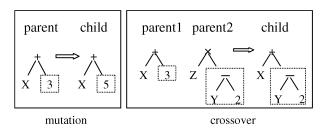
さらに、これまで構築した遺伝子・タンパク質ネットワークの基礎数理理論の展開として、細胞間相互作用と確率的挙動を取り込んだ数理モデルを用いて、その非線形ダイナミクスと協同効果の重要性を明らかにした[2].



遺伝子発現制御ネットワークの概要

### (4) GAによる遺伝子ネットワーク推定

生物は進化の過程である種の最適化問題を解いていることが分かる。こうした考えをもとに効果的な計算システム(進化型システム)を実現するのが、進化論的手法の目的である。この手法は、最適化問題の解法、人工知能の学習、推論、プログラムの自動合成などに広く応用され、自然に学ぶ問題解決(Problem Solving from Nature)を目指している。つまり、進化論的手法は、生物の進化のメカニズムをまねてデータ構造を変形、合成、選択する工学的手法である。進化論的手法の目的です。その代表例が、遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithms, GA)と遺伝的プログラミング(Genetic Programming, GP)である。



GP の遺伝的オペレータ

本研究ではGAを用いて遺伝子ネットワークの推定を行った。多くのエンジニアリングの分野において設計は主要な作業のひとつであり、人工知能にとって興味深いテーマである。なぜなら、設計という作業は仕様から構造を求める逆問題であり、一般的な解法というものは存在しないからである。すなわち、仕様を満たす構造の生

成,競合する条件の妥協点,候補の取捨・修正など,人間の知能を必要とする.

遺伝子ネットワークは生命情報科学における重要なトピックである。互いに相互作用しあうネットワークとして遺伝子をモデル化し、それぞれの発現量を制御するシステムを解析したい。これは微分方程式系や線形モデルで決定される信号(物質)から制御経路と重み付けを推定する逆問題である。

このような設計問題では構造とパラメータを同時に最適化する必要があるため、共役勾配法や線形探索で扱うことは困難である。問題の困難はデータの特性にも由来する。現在の技術ではDNAマイクロアレイ実験のデータに含まれるノイズは30%から200%にのぼるとも言われる。また、ひとつの反応過程で得られる時系列データは非常に短く、離散的な十数点を取れるに過ぎない。実験にかかるコストも安価ではなく、手軽に実験を繰り返せる環境は整っていない。そのため、誤差レベルの違うデータや完全でないデータでも受け入れなくてはならない。

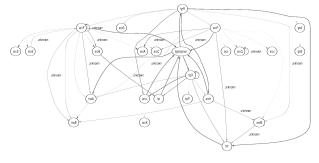
そこでわれわれは、遺伝子ネットワークにおけるGAを利用した構造設計について研究した。具体的には、実数属性値を用いる準線形モデルによる遺伝子ネットワークを利用し、その重みを観測データからGAにより探索した、ネットワーク構造の最適化では、節約の原理(Principle of Parsimony)を用いて単純な構造を獲得することに成功した。

遺伝子間の接続数が多いネットワークモデルの挙動は カオス的になり、生物学的知見に反する。そのため Parsimonyを適用することは十分妥当であると考えられる

さらにパータベーションによる骨格推定法を導入した.パータベーションとは、実験において特定の遺伝子を強制的に破壊、もしくは促進することである。その実験データを通常の実験結果と比較することで他の遺伝子への影響を導出する。この推定法で得た骨格を用いて重み係数をランダムに与える。こうして生成された重み係数をGAの初期集団とする。

われわれの実験では、小規模なネットワークにおいて 単一の発現パターンから構造と属性値を十分な精度で得 ることができた。また本実験では、他手法と組み合わせ た結果30程度のネットワークが同定できた。したがって、 実用的に最低限必要な十数遺伝子のネットワークの逆問 題は十分に扱えると考える。

また実データの解析にも応用し、ネズミの神経系の発生におけるいくつかの遺伝子の関係が推測された。発現パターンは非常によく再現されており、準線形モデルの有効性も確認できた。



オペロンマップを利用して推定した遺伝子ネットワーク

# (5) GPによる微分方程式系の推定と遺伝子ネットワークの同定

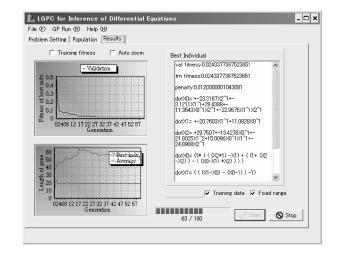
S-systemは、遺伝子の誘導・抑制過程を一本のパスで近似し簡単化して表現し、遺伝子ネットワークモデルに盛んに用いられている。これに対して、任意の(非線型の)式を右辺にもつような連立微分方程式系をGPを用いて推定した。つまり、遺伝子ネットワークを表現する連立微分方程式の右辺を時系列データからGPによって推定する。ただし右辺は任意の多項式とする。

GPの個体は連立微分方程式を表す右辺とする. すなわち,遺伝子数個の木構造が遺伝子である. このためマルチエージェント学習の異質戦略のように,同じ木要素間でのみ交叉が行われる.

GP個体の適合度はえられたデータとGP個体があらわす微分方程式系を解くことにより得られる時系列データとの二乗誤差と、右辺の多項式の次数に対するペナルティ(高次の項ほどペナルティを重くする.)の和からなっている.

### 実験の結果,

- (1) いくつかの実例題に対して正しいモデルを獲得すること
- (2) 最小2乗法を用いることにより探索精度が向上する こと
- (3) ある程度のノイズに対してロバストなことを確認 した.



GPによる微分方程式系推定システム

### (6) ペトリネットモデルに基づく代謝系ネットワークの 推定

代謝系の既存の数学モデルの多くは微分方程式に基づいたものである。しかしながら、このモデルでは速度論的パラメータが多数必要になる。代謝系の詳細なメれは多易ではない。一方、ペトリネット理論は並列離散事象システムの表現形式として情報科学の分野で研究されてりまた。このモデルは豊富な理論的背景と視覚的に理解とい記述を有している。ペトリネットは化学反応系の選にでは、のでは、反応ネットワークの動的作用をシミュレートであることがすでに実証されている。本研究では、GAを用いては対スィードバックループを含リン脂質代謝経路である。ペトリネットの基本構成はプレースとトランジションからなり、それらはアークによって結ばれている。

プレースはトークンを含むことができ、トランジショ

ンへの入力と出力はアークの重みによってラベル付けされている。あるトランジションへの入力プレースがアークの重みに等しいかそれ以上の数のトークンを含んでいれば発火可能になる。そのとき、各入力プレースのトークンが消失し、出力プレースに加えられることで発火する。取り去られるトークンと加えられるトークンの数は、アークの重みによって指定されている。各トランジションに対して遅延時間を割り当てる。これによって酵質、トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランジションは化学反応に対応している。トランで結ばれている。ここで、各プレースに含まれるトークンの値は、その代謝物質の濃度を表現する。

代謝系や遺伝子制御系のような生物システムのメカニズムを観測データから同定することは、その動的振舞いを深く理解するために重要である。またこれは現在の医学や生命科学研究の進展に必要な課題でもある。しかしながら生命現象は非常に複雑であり、現時点での生命に対する知識は不十分である。したがってこの課題の解決には様々な困難が予想される。

代謝系を推定するために用いたGAのプロセスは以下のようになる.

- (1) 個体群をランダムに生成する. これらの個体は代謝系に関するトポロジー (構造) とパラメータの情報を含んでいる.
- (2) 各個体の適合度は、目的の時系列データと自身の 算出する時系列データとの差の絶対値として定義 する.
- (3) 次の世代の個体を生成するために適合度が良い個体が選択され、遺伝的操作が施される.

代謝系を酵素反応の集合として記述しそれらを配列上にコーディングする。このコーディング配列は、基質に対する要素と生成物に対する要素から構成されている。これらの過程を繰り返すことにより対象の観測データに最も近いメカニズムを有する解構造を探索する。

ランダムに作成したネットワークから得られた濃度時 系列データを用いて実験を行った。その結果、獲得され たネットワークと元のネットワークとの構造的な近さは、 代謝物質の数と、酵素の代謝物質に対する割合の値が大 きくなるに従って減少していることが分かった。

さらに、観察された濃度時系列データから、実際の生体内の代謝経路(リン脂質代謝経路)を推定した。リン脂質代謝経路は最終的に脂質を合成する代謝系であり、細胞膜の形成に重要な役割を果たしている。実験の結果、GAで最終的に獲得された個体は、正しいリン脂質代謝経路と同一の構造であった。また、各プレース内のトークン変化は、観察データとして用いた時系列と非常に良く一致している。以上の結果から、GAによる推定手法の有効性が確認された。つまり各物質についてわずか40時間ステップの観察濃度データさえ与えられれば、系全体のメカニズムに関する正しいトポロジーだけでなく、反応速度パラメータも獲得することが可能となった。

### (7) ダイナミカルノイズ下のネットワーク構造推定

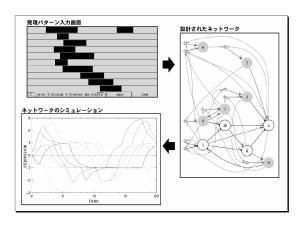
遺伝子ネットワークモデルとして採用したGlassネットワークは、遺伝子間の相互作用はデジタル表現によって、全体の挙動は微分方程式によるアナログ表現によって実現されるハイブリッド表現系である。本ネットワークモデルを実装し、単純な自己抑制系などに対して相互作用係数などをパラメータとした場合の分岐特性をシミュレーションした。このような単純なシステムにおいても多

様な分岐現象が発生することを示した. また比較的大規模なネットワークにおいて, 多安定な平衡点ダイナミクスを有するシステムが構築可能であることを示した.

Glassネットワークは非線形力学系としての観点からは 区分線形力学系として分類される。それぞれの区分領域 が有する線形システムは安定な平衡点を有する。それら の平衡点は区分領域外にも存在し得るので、必ずしも全 体のシステムにおいて平衡点として存在するわけではない。しかしながら、これらの仮想的な平衡点がシステム の挙動を決定する重要な要素であることがわかった。この特性を用いて、定性的発現パターンを与え遺伝子ネットワークを設計する手法を開発した。この設計手法によって発振特性を示すネットワークや排他的発現特性を示すネットワークなどが設計可能であることを示した。また複数の発振パターンを単一のネットワークへ埋め込む方法を開発した。

実験によって得られた発現データから背後にある遺伝 子ネットワークを推定することを考えると、システムが 平衡点におちいるような場合、定常的な状態における発 現データからのみでは有効な情報が得られないことがあ る. すなわち各遺伝子の発現量は一定となるため、その 状態に至るために過渡的に必要であった遺伝子の発現の 情報は発現データからは得られないことになる。このよ うな隠された制御関係を観測する他もの直接的な方法は, 遺伝子ノックアウトによってシステムに外部摂動を与え ることである. このような外部摂動の代替として, シス テムが内部的に有すると予想されるダイナミカル・ノイ ズを用いて、隠された制御関係を観測することが可能で あるか検討した、結果として、ダイナミカル・ノイズが 存在する環境下において、少なくともターゲットとした ネットワークを含むようなネットワーク構造を推定でき ることを示した.

Glassネットワークにおいて、それぞれの要素の変数は 遺伝子の抽象的な発現量に対応している.mRNA転写量 およびタンパク質発現量を陽に表現できるようにモデル を拡張し、その解析を行った。モデルの力学的解析から、 準定常状態ではmRNA転写量がGlassネットワークにおけ る線形区分領域の仮想的な平衡点に対応することが示さ れた. このことからmRNA転写パターンがタンパク質発 現パターンの関数として表され、かつそれが遺伝子間の 相互作用関数に直接的に対応するということが示された. 従って、mRNA転写量とタンパク質発現量が同時に観測 されれば、時系列データによらずともネットワーク推定 が可能であるということになる. 発現量測定はしばしば 時間的に密なデータを得ることは困難であるため、この ような推定方法は有用である. この推定方法を用いて, 哺乳類概日周期の実験データからネットワーク構造を再 構成することを試みた.結果として,既知のネットワー クを含む構造が推定できることを示した。さらに、得ら れたネットワークモデルの刺激応答シミュレーションに よって,外部応答遺伝子として知られるPer1の刺激時に は他の遺伝子に比べ広い引き込み応答をすることを示し、 得られたネットワークがシステム的に妥当であることを 示した.



遺伝子発現制御ネットワークの概要

# (8) 動的微分ベイジアンネットワークによる遺伝子制御 関係の推定

遺伝子制御ネットワークのような化学反応に基づく制御関係を記述する場合,変数の変化量が重要な要素となる.しかし,微分方程式系の推定には大量のデータが必要であり、マイクロアレイで得られる時系列の時間ステップ数はそれに比べて少ない.さらに、微分方程式系の推定は誤差に敏感であり、マイクロアレイデータとの相性が悪いという欠点がある.この欠点に対して、ベイズ統計に基づくグラフィカルモデルであるベイジアンネットワークを用いた研究が多くなされ、成果を挙げている.

ベイジアンネットワークの問題点として循環構造を扱 うことができないという点が挙げられるが、この問題を 克服するために時系列データを扱うことで循環構造が表 現可能な動的ベイジアンネットワークが研究されている. ベイジアンネットワークでは普通、変数を離散として取 り扱う. そのため、推定されるネットワークは離散化の ための閾値に大きな影響を受ける. また, 離散化による 情報量の損失も問題となる、この問題を克服するために、 発現量を離散化することなく実数値のまま取り扱い変数 の非線形な関係を表現できるノンパラメトリック回帰モ デルや, それを動的ベイジアンネットワークに拡張した モデルが提案されている.しかしながら、従来のモデル である動的ベイジアンネットワークでは時系列の変化量 を扱うことはできなかった.これらの問題を解決するた めに、本研究では微分方程式系モデルと動的ベイジアン ネットワークモデルの長所を取り入れ、動的微分ベイジ アンネットワークモデルを提案する。そして、遺伝子間 関係を記述するモデルとして, 実数値データを直接扱う ことができ、遺伝子間の非線形な関係も取り扱うことが できるノンパラメトリック回帰モデルを採用した.

以上のような背景に基づいて、本研究では動的微分ベイジアンネットワークとノンパラメトリック回帰によるモデルを構築した。そして、そこから導出される評価規準によって遺伝子制御ネットワークの推定を行う。推定対象としては、人工的なネットワークから生成したデータと出芽酵母の細胞周期データを用いた。ネットワーク探索アルゴリズムとしては、局所探索付き遺伝的アルゴリズムが最も良い成績を示した。比較の規準として、探索速度ではなく正答率が高いアルゴリズムに対して高い評価を与えた。

人工的なネットワークから生成したデータを対象とした推定実験については、Sn/Spという指標によって評価を行った。その結果、提案手法は両指標に対して従来手法よりも良い成績を示した。

出芽酵母の細胞周期データと対象とした解析では,提

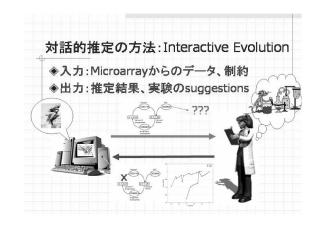
案手法によって、従来手法では検出できなかった有用なエッジも検出することができた。ただし、提案手法で検出できなく、従来手法によって検出したエッジの中にも有用なエッジが存在していた。このことから、従来のでデルと本研究で提案するモデルを排他的に考えるのではなく、うまく融合する方法を模索していく必要がある。また、探索過程で有効と判定されたエッジの中に実際のデータベースに登録されているエッジが含まれていた。このことから、探索過程の情報もうまく取り入れることによって生物的に有用な結果が得られる可能性もある。さらに、よい評価を与えるネットワークが必ずしも生物学的に正しいとは限らなかった。

以上をまとめると、本論文では次の4 つの知見が得られた。

- 1. 提案手法と従来手法とでは、検出能力を発揮できる変数間関係が異なる.
- 2. 探索過程にも, 生物学的に有用な情報が含まれている.
- 3. ネットワーク構造の探索には確率的探索を用いる方がよい.
- 4. 生物学の知見を取り入れ、評価規準を修正する必要がある

### (9) 遺伝子ネットワークの対話的推定手法の開発

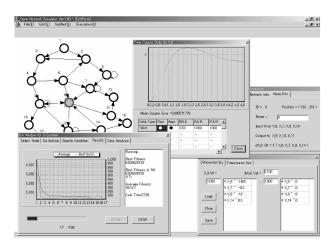
DNA マイクロアレイによって得られる遺伝子の発現時 系列データを用いて、遺伝子制御ネットワークを対話的 に推定するアプローチを提案した。このシステム (Ginger) では、与えられた発現データをもとにネット ワーク構造を推定し、複数の解候補の対応するパラメタ を比較することで、制御関係が曖昧な特定の遺伝子間に ついてユーザにデータあるいは探索制約を要求する. ユ ーザはそれに基づいて新しいデータあるいは仮定の下で の制約を与えて再び推定を行う. これを繰り返すことで 出来る限り少ないデータ量で正確なネットワークを推定 するというものである.実験の結果,提案手法によって ヒューリスティクスの導入や戦略的なデータ取得が可能 になり、従来手法と比較して、より柔軟で効率的な推定 が実現された、さらに、複数要素からなる系を任意の形 の連立微分方程式でモデル化し、与えられた時系列デー タからこれを遺伝的プログラミングにより推定すること を試みた、この推定手法では、探索を向上させるため最 小二乗法も併用している. 本手法により, 遺伝子制御ネ ットワークをはじめさまざまな系を表す方程式系の推定 を行った結果、与えられた時系列に極めて近い時系列を 持つ方程式系の獲得,要素間因果関係の推定に成功した.



対話的推定の方法

# 転写・翻訳量データによる遺伝子ネットワーク推定 mRNA転写量データ 遺伝子ネットワークモデル ディング手法 GA/GP/NN 単定 シミュレーション 遺伝子ネットワーク可視化ツール: GIOVE

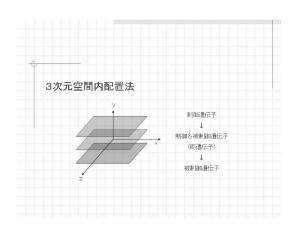
転写・翻訳量データによる遺伝子ネットワーク推定

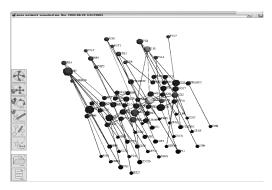


遺伝子ネットワーク対話型推定システム:Ginger

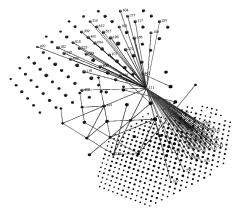
### (10) 遺伝子ネットワークの可視化ツールの開発

遺伝子ネットワークを表示するための新しい三次元表示システムを提案した。これは従来のネットワーク推定の抱えていた問題点(表示可能ネットワークサイズの限界や、局所表示と全体のネットワーク構造表示のトレードオフ)を解消することを目的とする。ネットワーク表示に必要なレイアウトを得るための配置アルゴリズムを複数示し、適切に配置が最適化されることを実証した。そしてこの方式に基づいた可視化アプリケーションソフト(GIOVE)を構築した。実現したシステム上で実際の遺伝子構造(イースト菌など)を表示し、その有効性を検証した。

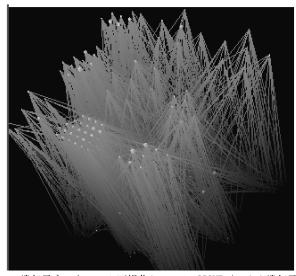




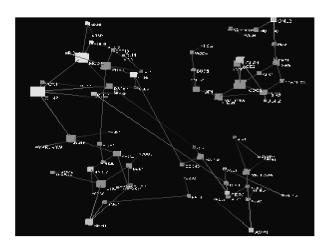
遺伝子ネットワーク可視化システム GIOVE (82遺伝子)



82遺伝子のうちのハブに注目した表示



遺伝子ネットワーク可視化システム GIOVE (522遺伝子)



522遺伝子のうちのハブに注目した表示

### 〈国内外での成果の位置づけ〉

遺伝子・タンパク質ネットワークの基礎理論の構築を 目的として、遺伝子・タンパク質ネットワーク固有の特 性である。

- (1) 転写・翻訳に基づく時間遅れ
- (2) 細胞内ゆらぎ
- (3) 細胞間相互作用

を積極的に取り入れた基礎モデルの構築と解析手法の確立を、1グループ内で統一的に行った研究としては国内外をリードするものである。我々の結果は世界的に見ても、遺伝子・タンパク質ネットワークの基礎理論の構築とその統一的な理解に関して大きく貢献したと考えられる。また、パラメータ値などの詳細に依存しない一般理論の構築に関しても、国内外の研究と比較して先進的な研究成果が達成できた。

一方、遺伝子・タンパク質ネットワークゆらぎの解析 に注目した研究が近年盛んに行われているが、国内外の 研究は主にネットワークの確率的な振舞いを再現するこ とに重点が置かれている. 我々の開発した線形ノイズ近 似法や確率ネットワーク解析はゆらぎの原因の理解に重 点をおいて開発された手法である点で、国内外の先行研 究を補完する位置づけとなる. そして, ゆらぎと Molecular Crowdingの関連やゆらぎを抑制する基本的メ カニズムの提案などは、これまで生物学的には指摘され ていない新しい知見である。そして、ゆらぎ・時間遅 れ・細胞間相互作用の3つの要素を考慮したネットワーク ダイナミクスの解析結果は、生物学的のみならず、理論 的にも新規性の高い結果であり、生体内現象の解析を介 して新しい理論の創成に成功した重要な結果であると考 えている. たとえば筆者らが最近発表した論文 (Zhou, T., Chen, L., and Aihara, K., Molecular communication through stochastic synchronization induced by extracellular fluctuations, Physical Review Letters, 95, 178103 (2005)) は, Nature誌の News & Views でも紹介 され (Springer, M. and Paulsson, J., Harmonies from noise, Nature, 439(5), 27-28 (2006)), 大きな反響を呼んだ. 以上をまとめると、これまでその重要性が認識されなが ら解析の困難さから十分に研究されていなかった時間遅 れの効果について本格的な理論的解析を行なうとともに、 ネットワーク構造が生み出すいくつかの普遍的性質を明 らかにした.

遺伝子ネットワークの設計に関しては、実験および理 論の両面から研究が発表されているが、本研究ではネッ トワーク構造を基本としているのではなく、発現パター ンを基本としている点が異なり、従来研究に比べ、規模 および挙動の多様さにおいて優位なネットワークを設計 可能となっている.

### 〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

現在取得可能な発現データはmRNAによるものが大多数であるが、当初計画していたmRNAのみによるネットワーク設計は困難であることがわかり、mRNAおよびタンパク質発現の両方を用いた設計とした。これは用いたモデルが統計的モデルではなく、定性的な力学的モデルであることによる。すなわちmRNAとタンパク質の発現量は必ずしも同期するわけではなく、一方から他方の推定は発現量のみからでは困難なためである。

また、遺伝子・タンパク質ネットワークの基礎理論の構築に関しては十分な成果が達成できたが、一方でこれらの一般理論を分子生物学実験と融合させることが達成できなかった。その理由として、実験系と理論系の相互理解と共同研究体制の問題が挙げられる。これらは理論系のみで解決できない問題であったが、本研究課題遂行の過程において、時間をかけて実験系研究者の間と良好な相互理解を構築することができた。その結果、現在、本研究の過程を踏まえた共同研究が現在順調に進展中である。また本研究を通して一般理論を分子生物学実験と融合をなしうる人材を育成することができた。本研究課題を土台として、今後そのような人材が実験と理論の融合をなしうると考えている。

本研究において、設計に用いる発現パターンはタンパク質発現パターンを基本としている。他方、実際の遺伝子・タンパク質ネットワークとの関連を探るためには、実験・解析のより進んでいるmRNAの発現パターンのみを用いることが妥当であろう。しかしながら、設計方法の開発を進めるに従って、タンパク質発現情報を用いずにmRNA発現情報のみを用いて設計することは困難であることがわかってきた。これはmRNA発現のタンパク質発現に与える影響には閾値をモデル的に設定することができず、タンパク質発現からmRNA発現への影響におけるようには制約が導入し難いことに起因している。

### 〈今後の課題〉

本研究課題では特に理論的な側面から生体内現象であ る遺伝子・タンパク質ネットワークの基礎理論の構築を 行った.一方,実験的な側面からも生体内現象の解析に 理論を取り込もむ試みが国内外で行われている. 今後は 上述の共同研究を介して,理論系・実験系双方からの取 り組みを統合し、遺伝子・タンパク質ネットワークの基 礎理論を完備することが最大の課題であると考えている. また、本研究において開発した遺伝子ネットワーク推定 方法は,線形計画法を用いた高速な手法である.従って, 比較的大規模なネットワークに対しても適用可能である. しかしながら本手法で要求するデータ形式は、タンパク 質時系列データ、あるいはmRNA転写量とタンパク質発 現量の同時データであり、一般には観測が困難である. 大規模ネットワークに適用するためには, 部分的に時系 列データまたは部分的に同時データとなる場合において も推定を可能とする必要がある。このような部分観測デ ータからの推定法確立が今後の課題である.

時系列データから遺伝子ネットワークや代謝系ネットワークを推定する手法をいくつか実現した。これまでに提案された推定の方法にはいくつかの解決すべき課題が指摘されている。第一はデータの誤差の問題である。生物実験に誤差はつきものであり、DNAマイクロアレイか

ら得られる発現量データには数10%から100%前後の実験 誤差が含まれる.技術の進展とともにノイズの軽減が期 待されるが、それでも工学的に見れば過大なノイズに対 する頑強な学習手法を実現しなくてはならない.

とくにGAを用いた推定の研究では、過去の研究と比べてスケーラビリティの向上が実証された。しかしながら、特定の構造や発現パターンをもつネットワークは推定しにくいことが分かっている。例えば、すべての遺伝子がすぐに飽和か停止してしまうパターンや、特定の遺伝子がはに飽和か停止している場合などである。このようなネットワークのダイナミクスの解析が今後の重要な課題である。また実データの解析にも応用し、ネズミの神経系の発生におけるいくつかの遺伝子の関係が推測されたが、時間的限界など改良の余地は大きく、Parsimony項の影響も検証が必要であろう。パータベーションによる解析は非常に有効であるが、実用的にはデータのアベイラビリティの問題がある。つまり全てのノックアウトデータが容易に手に入るとは限らないからである。

また、これまでの研究では少数の要素から構成されるネットワークが扱われてきた。実際にはひとつのネットワーク内では数千の遺伝子が互いに関連しあっている。このようなネットワークから観測される発現量データは複雑な遺伝子間相互作用のあらわれであり、その全ての関係を数式によって明らかにするのは困難であろう。このために事前に部分構造をクラスタリングして取り出すなど、他の手法と統合した処理が必要になる。

数年前には生命科学においてバイオインフォマティクスの占める割合は10%程度だったが、21世紀初頭にはその割合は50%にまで伸びると予測されている。この分野はこれからますます発展していくであろう。そのためにGPをはじめとする進化論的手法の役割が期待される。

### 〈研究期間の全成果公表リスト〉

[1]

Morishita, Y., Kobayashi, T., Aihara, K., Evaluation of the performance of mechanisms for noise attenuation in a single-gene expression, Journal of Theoretical Biology, 235, 241-264 (2005).

[2]

Chen, L., Wang, R., Zhou, T., and Aihara, K., Noise-induced cooperative behavior in a multi-cell system, Bioinformatics, 21, 2722-2729 (2005).

[3] 0406221646

Morishita, Y. and Aihara, K., Noise-reduction through interaction in gene expression and biochemical reaction processes, Journal of Theoretical Biology, 228, 315-325 (2004).

[4] 0409031454

Tomioka, R., Kimura, H., Kobayashi, T.J., and Aihara, K., Multivariate analysis of noise in genetic regulatory networks, Journal of Theoretical Biology, 229, 501-521 (2004).

[5] 0403231220

Morishita, Y. and Aihara, K., Effects of smallness of the numbers of chemicals on the intracellular information processing, Proceedings of International Conference on Systems Biology (ICSB2003), 191-192 (2004).

[6]

合原一幸,岡田康志 編:「〈1分子〉生物学」,岩波書店 (2004).

[7] 0304081822

T.Kobayashi, L.Chen, and K.Aihara: Modeling Genetic Switches with Positive Feedback Loops,

Journal of Theoretical Biology, Vol.221, No.3, pp.379 - 399 (2003).

### [8] 0403311455

Kobayashi, T. and Aihara, K., How does noise propagate in genetic networks?, A new approach to understand stochasticity in genetic networks, Proceedings of CEC 2003, 2, 1018-1025 (2003).

### [9] 0310201429

Morishita, Y., and Aihara, K., Noise-Attenuation in Artificial Genetic Networks, Proceedings of Computational Systems Bioinformatics (CSB2003), 629-630 (2003).

### [10] 0403311503

Kobayashi, T. and Aihara, K., Computer-aided analysis of stochasticity in genetic networks, Proceedings of New Horizons in Molecular Sciences and Systems, p.36 (2003).

### [11] 0403311507

Kobayashi, T. and Aihara, K., Three fundamental mechanisms of the attenuation of fluctuations in genetic networks, The Proceedings of 4th International Conference of Systems Biology, 165-166 (2003).

[12] 0210111126

Chen, L., Aihara, K., A Model of periodic oscillations for generic regulatory systems", IEEE Trans. CAS-I, 49(10), 1429-1436 (2002).

### [13] 0205171515

Chen, L. and Aihara, K., Stability of genetic regulatory networks with time delay, IEEE Trans. CAS-I, 49(5), 602-608 (2002).

[14] Kobayashi, T., Chen, L., and Aihara, K., Design of genetic switches with only positive feedback loops, The Proceedings of IEEE Computer Society Bioinformatics Conference (CSB2002), 151-162, Stanford Univ. (14-16 Aug 2002).

### [15] 0202271328

Kobayashi, T., Chen, L., Aihara, K., Stability and bifurcation analysis of robust circadian oscillations, Proceedings of the Seven International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 7th 102), 58-61 (2002).

### [16] 0207021159

Morishita, Y. and Aihara, K, A genetic network model on selective expressions, Proceedings of the Seven International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 7th 102), 70-73 (2002).

[17]

Kobayashi, T., Chen, L., and Aihara, K., Nonlinear analysis for genetic regulatory networks with time delays, Proceedings of First SIAM Conference on the Life Sciences, Boston Park Plaza Hotel Boston, Massachusetts, USA (2002).

### [18] 0206281551

Kobayashi, T., Chen, L., and Aihara, K., Stability and bifurcation analysis of an artificial gene oscillator with a positive and a negative feedback loops, Proceedings of BIOCOMP 2002, 103-104 (2002).

[19] 0111091125

Chen, L. and Aihara, K., Stability and bifurcation analysis

of Differential- Difference-Algebraic Equations, IEEE Trans. CAS-I, 48(3), pp.308-326 (2001).

[20] 0111091132

Kobayashi, T., Chen, L., Aihara, K., Analysis and design of gene switches composed of positive feedback loops, Proceedings of the Second International Conference on Systems Biology (ICSB 2001), pp.96, California Institute of Technology, California, USA (November 4-7, 2001).

[21] 0403311512

冨岡亮太, 小林徹也, 合原一幸, 木村英紀, 遺伝子発現の揺らぎの確率・ネットワーク解析 ロバストな遺伝子ネットワークの設計原理を目指して, 数理科学 特集「統計科学の新展開」, 489, 31-37 (2004).

[22] 0202221324

Ichinose, N. and Aihara, K., A design method of model gene networks, Proceedings of the seventh International Symposium on Artificial Life and Robotics, 1, 66-69, 2002

[23] 210111126

L.Chen and K.Aihara: A Model of Periodic Oscillation for Genetic Regulatory Systems, IEEE Transactions on Circuits and Systems-1, Vol.49, No.10, pp.1429-1436 (2002).

[24] 0303192159

H.Iba and E.Sakamoto: Inference of Differential Equation Models by Genetic Programming, Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference, (GECCO 2002), pp.788-795 (2002).

[25] 0303192205

J.Liu, J and H.Iba: Selecting Informative Genes Using a Multiobjective Evolutionary Algorithm, Proceedings of the 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC '02), pp.297-302 (2002).

[26] 0303192142

H.Iba and A.Mimura: Inference of a gene regulatory network by means of interactive evolutionary computing, Information Sciences,vol.145,no.3-4,pp.225-236 (2002).

[27] 0303192147

S.Ando, E.Sakamoto and H.Iba: Evolutionary modeling and inference of gene network, Information Sciences, vol.145, no.3-4, pp.237-259 (2002).

[28] 0303192152

S.Saeki, K.Asai, K.Takahashi, Y.Ueno, K.Isono and H.Iba: Inference of Euler Angles for Single Particle Analysis by Using Genetic Algorithms, Genome Informatics, vol.13,no.,pp.133-142 (2002).

[29] 0303261247

S.Ando and H.Iba: Ant Algorithm for Construction of Evolutionary Tree, Proceedings of the 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002), pp.1552-1557 (2002).

[30] 0303261249

S.Ando, E.Sakamoto and H.Iba: Modeling Genetic Network by Hybrid GP, Proceedings of the 2002 Congress on Evolutionary Computation (CEC2002), pp.291-296 (2002).

[31] 404020949

H., Iba, Saeki, S., Asai, K., Takahashi, K., Ueno, Y., Isono, K.: "Inference of Euler angles for single-particle analysis by means of evolutionary algorithms", Biosystems, vol. 72, no. 1-2, pp. 43-55 (2003).

[32] 404020955

安藤晋, 伊庭斉志: "タグ付遺伝子型を用いたネットワーク構造の進化型学習と最適化", 人工知能学会論文誌18巻号H, pp.305-315 (2003).

[33] 404021008

Ando,S.,Iba,H.: "Construction of Genetic Network Using Evolutionary Algorithm and Combined Fitness Function", Genome Informatics vol.14, pp.94-103, Universal Academy Press (2003).

[34] 404021013

Hosoyama, N., Noman, N., Iba, H.: "Layout Search of a Gene Regulatory Network for 3-D Visualization", Genome Informatics vol.14, pp.104-113, Universal Academy Press (2003).

[35] 308151137

Ando, S., Iba, H.: "Artificial Immune System for Classification of Cancer", Proc. Evoworkshop 2003, LNCS 2611, pp.1-10, Springer-Verlag (2003).

[36] 308151140

Ando, S., Iba, H.: "Artificial Immune System for Classification of Gene Expression Data", in Proc. of Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO2003), Lecture Notes in Computer Science (LNCS), Vol.2724, pp.1926-1937, Springer-Verlag (2003).

[37] 404021022

Ando,S.,Iba,H.: "Estimation of Gene Regulatory Network by Genetic Algorithm and Pairwise Correlation Analysis", in Proc. of Congress on Evolutionary Computation (CEC 2003), pp.207-214, IEEE Press (2003).

[38] 404021018

Okada, K., Noman, N., Hosoyama, N., Iba, H.: "3-D Visualization Software of a Gene Regulatory Network", Genome Informatics vol.14, pp.386-387, Universal Academy Press (2003).

[39] 408191656

S.Ando,, H.Iba: "Classification of gene expression profile using combinatory method of evolutionary computation and machine learning", Genetic Programming and Evolvable Machines, vol.5, pp.145-156., (2004).

[40] 308151146

Saeki, S., Asai, K., Takahashi, K., Ueno, Y., Isono, K., and Iba, H. "GA-Based Inference of Euler Angles for Single Particle Analysis" Proc. Genetic and Evolutionary Computation - GECCO 2003,pp.2288-2300, (2003).

[41] 404021027

Hosoyama, N., Iba, H" 3-D Visualization of a Gene Regulatory Network: Stochastic Search for Layouts" Proc. of Congress on Evolutionary Computation, pp.1840-1847, (2003).

[42] 408191651

Paul, T, K., and Iba, H." Identification of Informative Genes for Molecular Classification Using Probabilistic Model Building Genetic Algorithm" Proc. of 2004 Genetic and Evolutionary Computation Conference, pp. 414-425 (2004).

[43] 111081525

Ando,S. and Iba,H. "Inference of Gene Regulatory Model by Genetic Algorithms" Congress on Evolutionary Computation

pp.712-719, (2001)

### [44] 111081530

Sakamoto, E.. and Iba, H. "Inferring a System of Differential Equations for a Gene Regulatory Network by using Genetic Programming" Congress on Evolutionary Computation pp.720-726, (2001)

### [45] 111081533

Ando,S. and Iba,H. "The Matrix Modeling of Gene Regulatory Networks -Reverse Engineering by Genetic Algorithms-"

Atlantic Symposium on Computational Biology, and Genome Information Systems & Technology (2001)

### [46] 111081535

Ando,S. and Iba,H. "Inference of Gene Regulatory Model by Genetic Algorithms." 3rd International Symposium on Adaptive Systems (2001)

### [47] 202232225

Iba,H, and Ishizuka,M. "Selecting Informative Genes with Parallel Genetic Algorithms in Tissue Classification." Genome Informatics vol.12, pp.14-23 (2002)