

フィードバックとフィードフォワード構造を持つ サブブリアンネットワークの伝達特性

- ランダム場を用いた解析とその応用 -

松本将吾^{†1} 大澤智興^{†2}

少数ノードから構成されるブリアンネットワークの動作特性解析法を提案する。具体的には、3ノードからなるフィードフォワードループとフィードバックループの構造を持つブリアンネットワークに解析的または数値的にランダムで無相関な2進数の入力を与え、これらループ構造の入出力特性を入力確率の関数として求めた。この特性は、ネットワークの構造とブール関数の配置に依存して変化した。これは、各ループ構造は、ランダムな入力信号を変調させることができることを示しており、本方法によりループ構造と動的な性質の関係を知らることができる。フィードバックループは、フィードフォワードループと特性を比較すると、平均的にフィードバックループの方がエントロピーが大きく、相互情報量が小さい性質が認められた。さらに、その特性を用いると、フィードバックループとフィードフォワードループが埋め込まれたブリアンネットワークの力学的な性質が定性的に説明できた。

Analysis of Transmission Characteristics of Feedforward and Feedback-structured Sub-Boolean Networks - Random field method and its applications -

SHOGO MATSUMOTO ^{†1} and CHIKOO OOSAWA^{†2}

We propose an analyzing and comparing method for 3-node sub-Boolean networks including feedforward and feedback loops. By applying random and uncorrelated binary inputs to the 3-node sub-Boolean networks we obtained networks' transmission characteristics from the relationship between the inputs and outputs. The transmission characteristics is expressed with a polynomial function of a variable that represents the proportion of ones in the random binary sequence of inputs and are sensitive to both network structures and combinations of Boolean functions. The characteristic functions show modulating effects of random inputs on binary output sequences such as entropy and mutual information, demonstrating that the method may well provide useful insight into understanding of relationships between dynamics of sub-Boolean networks and their structures. In particular, feedbackloops exhibit larger entropy and smaller mutual information on average. Dynamics from large-scale Boolean networks with feedforward and feedback structures can be qualitatively explained from the characteristics.

1. 序 論

複雑で巨大なネットワークの統計的性質やその機能が注目されている^{1),2)}。生体内の神経細胞間または、細胞内の代謝経路や転写制御関係もモデル生物を通して詳しく調べられており、このような研究のなかで、複

雑ネットワークに共通な種々の性質が発見された^{1),2)}。

1) 結合度分布が非常に広く、多数のエッジと結合する少数のノードが存在する一方で、多数のノードは少数のエッジと結合する(大域的な構造、一次情報)。また、2) 隣接ノード間のエッジ密度の高いクラスター状の構造が存在する(局所的な構造、二次情報)³⁾⁻⁶⁾。2)の構造のうち出現頻度の高いものは、モチーフ構造と呼ばれ、統計的に有意に複雑ネットワーク中に発見される。従って、この構造は、なんらかの機能的な構造ではないかと考えられている³⁾⁻⁵⁾。

既に微分方程式でモチーフ構造をモデル化し、それらの性質を調べた研究が報告されているが^{4),5),7)-9)}、

^{†1} 九州工業大学大学院 情報工学研究科 情報科学専攻
Division of Information Science, Kyushu Institute of Technology

^{†2} 九州工業大学 情報工学部 生命情報工学科
Department of Bioscience and Bioinformatics, Kyushu Institute of Technology
Corresponding author: chikoo@bio.kyutech.ac.jp

細胞内の分子数は、種類によって大きく異なり、特に mRNA や転写制御因子は、アボガドロ数に比べると極めて少数である。従って、少数分子の離散性^{10)–13)}や、さらに少数分子であるために、ゆらぎの影響は、大きいものと考えられる。従って、対象の構成要素に依存してゆらぎやノイズを与え、その応答を解析することにより、その対象をで同定・推定する^{14)–16)}手法が有効ではないかと考えられる。本研究では、転写装置(図2参照)を構成要素としたサイズの小さいネットワーク(図3参照)を対象としており、これらの細胞内における分子数は少ない。

一方、モチーフ構造の、その機能や役割は、動的なシステムのなかであって発現されるとも考えられる。そこで、本研究では離散力学モデルで、転写制御ネットワークモデルであるブーリアンネットワーク(BN)^{17)–19)}を用いた。このモデルを使用することにより、この A) サブグラフの性質を調べることができるとともに²⁰⁾、B) これらの構造が埋め込まれた大きなサイズのネットワークも調べることができる^{21)–26)}。本報告では、A) を前半(2節~5節)、B) を後半(6節以降)に報告する。

2. モデル・方法

ブーリアンネットワーク(BN)^{17)–19)}は、セルオートマトンの一種であり、図1に示すようにそのネットワークの構造は、入力結合度 K_{in} の有向グラフであり、その時間発展は、式(1)に従う。

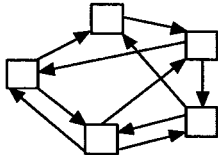


図1 BNの構造の例 入力結合度 $K_{in}=2$ (全てのノードは2本の入力を持つ。), ノード数 $N=5$

$$X_i(t+1) = B_i[\mathbf{X}(t)] \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (1)$$

ここで、 $X_i(t)$ は、ノード i の状態を示し、時刻 t において0または1の状態を示す。この状態は、式(1)の右辺のノード i におけるブール関数と時刻 t における入力ノードの状態(=ベクトル \mathbf{X}) で決まる。 B は、表1に示したブール関数である。 N は、ネットワーク中のノード数である。個々のノードは、転写装置(図2)のモデルに相当する。

標準的なBNは、ネットワーク外部からの入力、さらに外部への出力はない。そのため、その力学的な性

表1 使用したブール関数:

$K_{in} = 2$ の場合、 $16 (= 2^{2^{K_{in}}})$ 種のブール関数が可能であるが、本報告では生物学的な意味から^{27), 28)}、AND型の関数のみを使用した。これらの関数は、4種ある入力組み合わせのいずれか1種で出力が1になる。

入力		出力			
0	0	0	0	0	1
0	1	0	0	1	0
1	0	0	1	0	0
1	1	1	0	0	0
型番		1	2	4	8

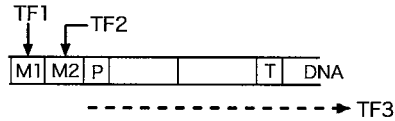


図2 ノードは、転写装置のモデルである。TF1~3は、転写因子を示し、DNAの調節配列に結合(=1)・解離(=0)することで、転写のON(=1), OFF(=0)を調節する(表1参照)。DNA下の点線は、転写以降の翻訳過程も含む。転写された構造遺伝子中に転写因子(TF3)が含まれ、下流の転写装置を制御する。図中の矢印が、BN(例:図1)の有向エッジに対応する。

質は、ネットワーク全体が示す力学的性質からとらえられてきた。既に著者らは、3ノードから構成されるY字型(図4参照)のサブネットワークの解析を行ない²⁰⁾、それらサブネットワーク(局所構造)の特性と、それらのサブネットワークを含む大きな相関を得た^{21), 23), 24)}。これは、ネットワーク全体の性質を局所的なネットワークから特徴づけることができることを示している。

そこで、本研究においては、フィードフォワードループ(FFL)、フィードバックループ(FBL)のサブブーリアンネットワークの解析方法および評価方法を示す。適用例は後半6節以降に示す。

2.1 サブブーリアンネットワーク

ネットワークの構造を図3に示した。これら2種の構造は、ともに3ノードからなる。生体内ネットワークにおいてFFLは、FBLより出現頻度が高いことが報告されており^{3), 5)}、比較対象として選んだ。

3. 伝達特性関数 P_{out}

伝達特性は、図3に示したサブネットワークに表2に示した入力から求めることができる。

3.1 P_{out} を求める解析的な方法

図4に3ノード場合を示す。図4の全てのノードに表1に示した1型のブール関数を配した場合を考

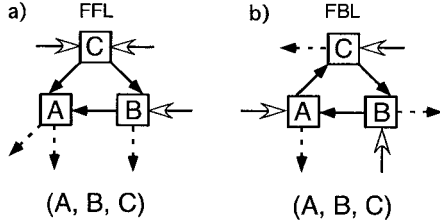


図3 3ノードで構成されるフィードフォワードループ (FFL), フィードバックループ (FBL): 実線はループ内の結合を示す。点線は、ループからの出力を示す。白抜きはループへの入力を示す。全てのノード K_{in} (入力結合度) = K_{out} (出力結合度) = 2。ノード中の A, B, C は、ブール関数 (表 1) を示し、(A, B, C) は、ブール関数の配置を示す。

表 2 入力と出力: 図 3 に示した入力 (白抜きの矢印) に表に示す入力を与え、出力 (点線の矢印) からの出力を伝達特性関数 $P_{out}(p)$ を求めた。

Table 2	
入力	ランダムで無相関な二進数、 但し “1” の含まれる確率を $p \in [0, 1]$ とする (解析的方法)。 数値的に求める場合は、 10^6 の長さの二進数を用い、 p は、 $0.0 \sim 1.0$ まで 0.05 刻みで与えた (3.4 節参照)。
出力	p の多項式 $P_{out}(p)$ (解析的方法) (図 5 参照)。 数値的な場合は出力確率 p_{out} (3.4 節参照)。

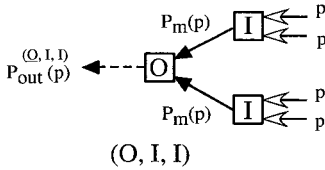


図 4 サブリアンネットの例: 矢印は図 3 に同じ。(O, I, I) は、ノードに配したブール関数 (表 1 参照) を示す。 $P_{out}^{(O, I, I)}(p)$ の “O” の下線は、この $P_{out}(p)$ が、“O” からの出力であることを示す。

える。2 に示したように 4 つの入力 (点線の矢印) は、確率 p の無相関*1かつランダムな 2 進数である。

ここで、確率 P_m を求める。今ブール関数は 1 型が配されているため、2 入力と同時に 1 である場合のみ 1 を出力する。従って、

$$P_m(p) = p^2 \quad (2)$$

と書くことができる。これが図 4 の上下 2 つの P_m について成り立つ。 P_{out} は、2 つの P_m が同時に 1 である場合のみ 1 を出力するため、

$$P_{out}^{(1, 1, 1)}(p) = (P_m(p))^2 = p^4 \quad (3)$$

ここで、(1, 1, 1) は図 4 で定義した組み合わせを示す。

*1 入力間の相互情報量 (図 7, 付録 A.4 参照) が 0 ということ。

ここで求めた $P_{out}(p)$ が伝達特性関数となる。

次に、同じ図 4 の場合で、全てのノードに 8 型のブール関数を置いた例を示す。この場合、確率 P_m は、入力が同時に 0 である場合にのみ 1 を出力する。従って、

$$P_m(p) = (1 - p)^2 \quad (4)$$

となる。最終的に $P_{out}^{(8, 8, 8)}(p)$ は、2 つの P_m が同時に 0 である場合のみ 1 を出力するため、

$$P_{out}^{(8, 8, 8)}(p) = (P_m(p))^2 = (1 - p)^4 \quad (5)$$

と書ける。このような手法が可能なら、ネットワークに対して伝達特性関数は、一般的に入力確率 p の多項式によって表現できる。

3.2 P_{out}^{FFL} の解析解

同様の計算を行なうことによって、図 3a に示した FFL の伝達特性関数も求めることができる。具体的には、 $P_{out}^{FFL, (8, 8, 8)}(p)$

$$= 2p - 5p^4 + 8p^3 - 5p^4 + p^5 \quad (6)$$

となる*2 ($P_{out}^{(8, 8, 8)}(p)$ の下線は、この $P_{out}(p)$ が、図 3a の “A” からの出力であることを示す)。

図 5 に 4 例を示した。3 ノードに 4 種のブール関数を配することを考えると、 $4^3 (= 64)$ 種の伝達特性関数が得られることになるが、実際は、2 型と 4 型のブール関数 (表 1) の対称性を考慮すると、27 種になる (付録 A.1, 表 5 参照)。

3.3 P_{out}^{FFL} の特性関数の性質

ここで、平均の伝達特性関数 $P_{out}^{FFL, (1, *, *)}(p)$, $P_{out}^{FFL, (2|4, *, *)}(p)$, $P_{out}^{FFL, (8, *, *)}(p)$ を求める*3。具体的には、

$$P_{out}^{FFL, (1, *, *)} = \frac{1}{9} \left(P_{out}^{FFL, (1, 1, 1)} + \dots + P_{out}^{FFL, (1, 8, 8)} \right) = \frac{1}{16} \quad (7)$$

と計算する。これは、3.2 節で求めた 27 種の伝達特性関数より、出力ノードにおけるブール関数にのみ注目し、他のノードにおけるブール関数が平均的な関数を求めることに相当する。 $P_{out}^{FFL, (2|4, *, *)}(p)$, $P_{out}^{FFL, (8, *, *)}(p)$ は、それぞれ、

$$P_{out}^{FFL, (2|4, *, *)} = \frac{3}{16} \quad (8)$$

*2 2 入力を受けるノードの出力は p の 2 次になるため (式 (2) と式 (4) 参照)、ノード “C” からの出力は、高々 p の 2 次で表現できる。ノード “B” からの出力は 2 次足す 1 次で、3 次になる。従って、ノード “A” からの出力は、高々 5 次になる。

3 正規表現の表記様式を用いた。“” は、表 1 に示した全てのブール関数が該当し、“|” は、| の両側のいずれか一方に該当する。

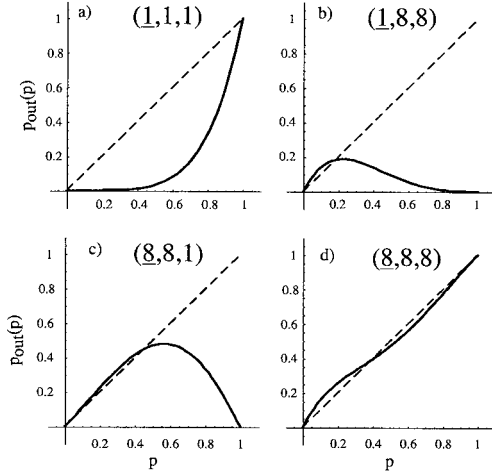


図5 FFLの伝達特性関数：a)~d)は、伝達特性関数 P_{out}^{FFL} (解析解)のプール関数の組み合わせ依存性を示している。それぞれの図中にはプール関数(表1参照)の配置が示されている。曲線は、図3aのA(下線で示した)からの伝達特性 P_{out} である。点線は、 $P_{out}(p) = p$ の関係を示している。

$$P_{out}^{FFL,(8,*,*)} = \frac{9}{16} \quad (9)$$

となり、入力確率に依存しない。さらに、全ての特性関数の平均 $P_{out}^{FFL,(*,*,*)}$ を式(7)~(9)を用いて求めると、 $P_{out}^{FFL,(*,*,*)}$

$$= \left(\frac{1}{16} + 2 \frac{3}{16} + \frac{9}{16} \right) / 4 = \frac{1}{4} \quad (10)$$

となり、AND型のみを使用したことが示された(表1参照)。

3.4 P_{out} を求める数値的な方法

FFL(図3a参照)や、図4に示したような一方に流れのある構造に対しては、5節で示した解析的な方法が適用できる。しかし、FBL(図3b参照)のように循環的なループ構造が存在する場合は解析的な方法が適用できないため、数値的^{*1}(表2参照)に P_{out} を求める。以下にその手順を示す。

プール関数の配置 3ノードにプール関数を配置し、 (A, B, C) を決める。

入力状態の生成 表2に示したように長い二進数を生成する。この長い二進数をネットワークへの時系列の入力とする。

初期状態の決定 式(1)における $t = 0$ の状態を決める。3ノードの場合 $2^3 (= 8)$ 種ある^{*2}。

状態の計算 生成した二進数を用いて式(1)に従い計算を行なう。

P_{out} の決定 初期状態とプール関数の配置 (A, B, C) から、平均値を求めると $P_{out}^{(A,B,C)}$ が決まる。

3.5 P_{out}^{FBL} の数値解

3.4節の方法により、FBLの伝達特性関数を求めた。図6に4例を示す。

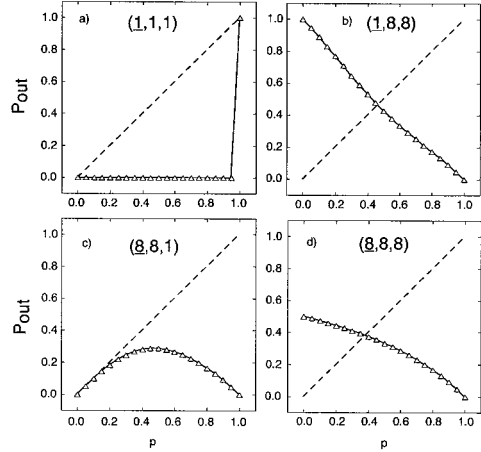


図6 FBLの伝達特性関数：a)~d)は、伝達特性関数 P_{out}^{FBL} (数値解)のプール関数の組み合わせ依存性を示している。入力確率は0.05刻みで求めた(表2参照)。それぞれの図中にはプール関数(表1参照)の配置が示されている。曲線は、図3bのA(下線で示した)からの伝達特性 P_{out} である。点線は、 $P_{out}(p) = p$ の関係を示している。

4. エントロピーと相互情報量

伝達特性関数 P_{out} だけでなく、エントロピー $H(P_{out}(p))$ ²⁹⁾(付録A.2参照)や相互情報量²⁹⁾(付録A.4参照)を用いてもサブブリアンネットワークの特徴付けができる(図7参照)。

5. 解析結果

5.1 エントロピー H

図3に示した3ノードの示す時系列状態からからエントロピー(付録A.2参照)を求めることができる。このエントロピーは、どのようなプール関数の配置、入力確率 p でも計算できる。表3にFFLとFBLの平均のエントロピー $\langle H[(*,*,*)] \rangle$ ^{*3}を示す。FBLのほうがFFLよりエントロピーが大きいことを示し

*1 FFLや図4に対しても数値的な手法は適用できる。

*2 入力確率 $p = 1$ または $p = 0$ の場合は1種のみ。

3 正規表現の表記様式を用いた。“”は、表1に示した全てのプール関数が該当する。

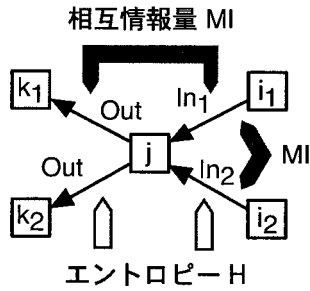


図7 エントロピー H と相互情報量 MI: エントロピーは、ノードの示す時系列状態の乱雑さを示す。式(1)に従ってノードの状態が決まるため、ノードの示す状態は下流ノードへの入力と一致する。相互情報量は、任意の2つのノードの示す時系列状態の相関強度を示す。例えば、入力 (In_1 または In_2) と出力 (Out) 間の状態変化の入力間でも、入力間 (In_1 と In_2) でも可能。入出力間の相互相関関数^{14),29)}と同じである。

ている。

5.2 相互情報量 MI

エントロピーと同様に、図3に示した入出力から可能な全ての組み合わせ^{*1}から相互情報量(付録A.4参照)を求めた。表3にFFLとFBLの平均の相互情報量 $\langle MI[(*, *, *)] \rangle^{*1}$ を示す。FFLのほうがFBLより相互情報量が大きいのを示している。

表3 FFLとFBLにおける特性関数 $P_{out}(p)$ 、エントロピー H、相互情報量 MI の入力確率 p の範囲依存性: FFLとFBLの性質の大小関係を示した。表中の結果はすべて数値解である。FFLの $P_{out}^{(*,*,*)}(p)$ は、式(10)に一致している。

	FFL		FBL
$P_{out}^{(*,*,*)}(p) \quad p \in [0, \frac{1}{4}]$	0.250		0.243
$P_{out}^{(*,*,*)}(p) \quad p \in [0, \frac{1}{2}]$	0.250		0.244
$P_{out}^{(*,*,*)}(p) \quad p \in [0, 1]$	0.250		0.245
$\langle H[(*, *, *)] \rangle / bit \quad p \in [0, \frac{1}{4}]$	0.447	<	0.474
$\langle H[(*, *, *)] \rangle / bit \quad p \in [0, \frac{1}{2}]$	0.574	<	0.588
$\langle H[(*, *, *)] \rangle / bit \quad p \in [0, 1]$	0.593	<	0.661
$\langle MI[(*, *, *)] \rangle / bit \quad p \in [0, \frac{1}{4}]$	0.0418	>	0.0246
$\langle MI[(*, *, *)] \rangle / bit \quad p \in [0, \frac{1}{2}]$	0.0561	>	0.0326
$\langle MI[(*, *, *)] \rangle / bit \quad p \in [0, 1]$	0.0552	>	0.0319

式(10)に示すようにAND型(表1参照)のみで構成されるネットワークでは、平均出力確率 $P_{out} = \frac{1}{4}$ であるため、表3では、3つの入力確率 p の範囲で示した。どの入力確率の範囲に対してもFFLは、FBLに比べてエントロピーは小さく、相互情報量は大きくなった。

*1 FFLでは、入力間3組、出力間3組、入出力間9組で合計15組。FBLでは、入力間3組、出力間3組、入出力間3組で合計9組。

6. プーリアンネットワークとの比較

5節までで、個々のサブネットワークの特徴を得ることができた。著者らは^{22),25),26)}、FFLやFBLのようなサブネットワークを埋め込んだ、サイズの大きなプーリアンネットワーク(BN)の特性も調べている。

6.1 計算条件

使用した条件を表4に示す。

表4 数値計算条件: 全てのネットワークは同量のノード数、エッジ数、プール関数から構成されている。異なるのはノード間の結合様式のみ。より詳細な情報は文献^{22),25),26)}を参照。

ネットワークサイズ N	128 ノード
トポロジー	すべてのノードに対して $K_{in} = K_{out} = 2$
プール関数	AND型の4種のみ同数使用(表1)
サブネット	FFL, FBLを10, 20, 30, 40個を独立に埋め込み
エッジ数	256 エッジ
初期状態数	1 ネットあたり 2000 種
サンプル数	個々の条件で 10000 ネット

6.2 BNの結果

表4の条件下で得られた結果の一部を図8に示す。埋め込み数に依存してネットワークの示すエントロピーと相互情報量が増えている(図8a)。FBLを埋め込んだBNは、その埋め込み数の増大に伴い、エントロピーと相互情報量が増大している。一方FFLを埋め込んだBNは、その埋め込み数の増大に伴い、エントロピーは減少し相互情報量が増大している。このエントロピーと相互情報量の関係を図8bに示す。右上がりの曲線がFBLを埋め込んだBNからの結果、左上がりの曲線がFFLを埋め込んだBNからの結果を示している。つまり、FFLは、エントロピーを減少させて相互情報量を増大させる作用があり、逆にFBLは、エントロピーを増大させて相互情報量を増大させる作用があるといえる。これは、表3に示した、サブプーリアンネットワークの解析結果と定性的に符合する。

7. まとめ

少数ノードから構成されるサブプーリアンネットワークの入出力特性を無相関な入力に対する出力として解析的・数知的に求めた。FFLとFBLは、同じノード数、エッジ数で構成されていて、さらに表1中のAND型のみを使用したのにも関わらず、プール関数(1参照)の配置や構造(図3参照)により、伝達特性 $P_{out}(p)$ (図5, 6参照)に大きな差がみられた。

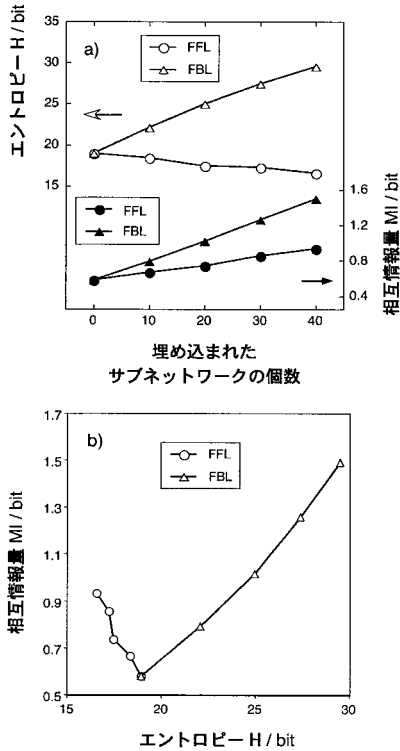


図 8 FFL と FBL を埋め込んだブリーアンネットワークの計算結果 (図は^{22),25),26})からのデータを用いて再構成した。b) は、a) のデータを用いてプロットし直したもの。計算条件は、表 4 に示した。より詳細な条件は文献^{22),25),26})を参照。

またエントロピーや相互情報量を計算することにより、出力確率以外の伝達特性の違いがさらに明らかになった (表 3 参照)。さらに、FFL や FBL のサブネットワークが埋め込まれたブリーアンネットワークの計算 (図 8 参照) によっても、FFL と FBL の性質の差が明瞭になった。

生体内ネットワーク中の FFL と FBL の出現頻度には、大きな差があり^{3),5)}、FFL の方が有意に多い。表 3 と図 8 は、FFL が、低エントロピーかつ高相関 (=相互情報量、図 7 参照) であることを示しており、この性質が生体内において好まれる理由ではないかと考えられる。

従来 BN の力学的性質に対するコントロールパラメータは、入力結合度 K_{in} に依存する internal homogeneity (IH) であった^{30),31)}。本研究においては、IH を固定した条件下 (表 1、表 4 参照) であり、モチーフ構造の埋め込みにより内部のみ変化させた。このような条件下においても、表 3 や図 8 に示すような大き

な変化をもたらしたので、BN の新規なコントロールパラメータといえる。

このような結果から、本研究で提案した手法が、力学的な性質を理解する上で有効であることが示された。従って、coherent FFL や incoherent FFL⁵⁾ の他にも、少数ノードで構成されるサブネットワークの解析に利用できると考えられる。

生体は常に揺らぎの中にあり、動作している。入力確率 p は、転写因子の存在確率を意味している (図 2 参照)、そこで、例えば、確率変動の大小や種々の条件下で安定的に動作する転写制御ネットワークの動作解析や、人工遺伝子ネットワーク³²⁾⁻³⁵⁾ の設計に役立つ指針を与えると考えられる。さらに、現存する生物に内在する種々のネットワークは、進化や発生の結果として生じたものであるため、我々の方法は、巨大で複雑なネットワークの成長、進化、学習プロセス等を理解するのに役立つかもしれない³⁶⁾⁻³⁸⁾。

謝辞 本研究は、科学研究費補助金 (若手研究 (B)) [課題番号 18740237] の援助により行なわれた。

参考文献

- 1) A.-L. Barabási, Z. N. Oltvai, "Network biology: Understanding the cell's functional organization" *Nature Genetics* **5** 101-112 (2004)
- 2) M. Newman, A.-L. Barabási, D. J. Watts, "The Structure and Dynamics of Networks", Princeton University Press (2006)
- 3) R. Milo, S. Shen-Orr, S. Itzkovitz, N. Kashtan, D. Chklovskii, U. Alon, "Network motifs: simple building blocks of complex networks" *Science* **298** 824-827 (2002)
- 4) N. Kashtan, S. Itzkovitz, R. Milo, U. Alon, "Topological generalizations of network motifs" *Phys. Rev. E* **70** 031909 (2004)
- 5) U. Alon, "An Introduction to Systems Biology" Chapman & Hall/CRC (2006).
- 6) D. J. Watts, S. H. Strogatz, "Collective dynamics of 'small-world' networks" *Nature* **393** 440-442 (1998)
- 7) K. Klemm, S. Bornholdt, "Topology of biological networks and reliability of information processing" *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102** 18414-18419 (2005)
- 8) R. J. Prill, P. A. Iglesias, A. Levchenko, "Dynamics Properties of Network Motifs Contribute to Biological Network Organization" *PLoS Biology* **3** 1881-1892 (2005)
- 9) S. Ishihara, K. Fujimoto, and T. Shibata, "Cross talking of network motifs in gene regulation that generate temporal pulses and spatial

- stripes”, *Gene to Cells* **10** 1025–1038 (2005)
- 10) M. B. Elowitz, U. Alon, S. Leibler, “Stochastic Gene Expression in a Single Cell” *Science* **297** 1183–1186 (2002)
 - 11) Y. Togashi, K. Kaneko, “Transition Induced by the Discreteness of Molecules in a Small Autocatalytic System” *Phys. Rev. Lett* **86** 2459 (2001)
 - 12) Y. Togashi, K. Kaneko, “Molecular discreteness in reaction-diffusion systems yield steady states not seen in the continuum limit” *Phys. Rev. E* **70** 02901(R) (2004)
 - 13) 柴田達夫 “細胞はゆらぎに満ちている：反応のノイズの生成，増幅と伝搬” *生物物理* **46** 194–200 (2006)
 - 14) 日野幹雄 “スペクトル解析” 朝倉書店 (1994)
 - 15) J. K. Douglass, L. Wilkens, E. Pantazelou, F. Moss, “Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance” *Nature* **365** 337–340 (1993)
 - 16) J. J. Collins, C. C. Chow, T. T. Imhoff, “Stochastic resonance without tuning” *Nature* **376** 236–238 (1995)
 - 17) S. A. Kauffman, “Metabolic stability and epigenesis in randomly connected nets” *J. Theor. Biol.* **22** 437–467 (1969)
 - 18) S. A. Kauffman, “The Origins of Order” Oxford University Press (1993)
 - 19) C. Oosawa, M. A. Savageau, “Effects of alternative connectivity on behavior of randomly constructed Boolean networks” *Physica D* **170** 143–161 (2002)
 - 20) C. Oosawa, K. Takemoto, “Transmission characteristics of 3-node Boolean subnetworks with random binary sequence inputs” *Technical Report of IEICE* **105** 13–18 (2005)
 - 21) C. Oosawa, K. Takemoto, “Dependence of scale-free random Boolean networks’ dynamics on combinations of Boolean functions at highly connected and its upstream nodes” *Technical Report of IEICE* **105** 19–24 (2005)
 - 22) C. Oosawa, K. Takemoto, “Effects of embedded motifs on behavior of Boolean networks” *Technical Report of IEICE* **107** 1–6 (2007)
 - 23) C. Oosawa, K. Takemoto, S. Matsumoto, M. A. Savageau, “Local cause of coherence in Boolean networks” *Proceedings of the 12th International Symposium on Artificial Life and Robotics* 621–626 (2007) also available at <http://arxiv.org/abs/nlin/0611049> [nlin/0611049]
 - 24) C. Oosawa, “Roles of hubs in Boolean networks” *Proceedings of the 15th IEEE International Workshop on Nonlinear Dynamics of Electrical Systems* 245–248 (2007) also available at <http://arxiv.org/abs/nlin/0703033> [nlin/0703033]
 - 25) C. Oosawa, K. Takemoto, M. A. Savageau, “Effects of feedback and feedforward loops on dynamics of transcriptional regulatory model network” to appear in *Proceedings of the 13th International Symposium on Artificial Life and Robotics*, also available at <http://arxiv.org/abs/0711.2730v2> [arXiv:0711.2730]
 - 26) C. Oosawa, M. A. Savageau, A. S. Jarrar, R. Laubenbacher, E. D. Sontag, “Stabilizing and Destabilizing Effects of Embedding 3-node Subgraphs on State Space in Boolean Networks” in preparation
 - 27) L. Raeymakers, “Dynamics of Boolean Networks Controlled by Biologically Meaningful Functions” *J. Theor. Biol.* **218** 331–341 (2002)
 - 28) Y. Setty, A. E. Mayo, M. G. Surette, U. Alon, “Detailed map of cis-regulatory input function” *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100** 7702–7707 (2003)
 - 29) C. E. Shannon, W. Weaver, “The Mathematical Theory of Communication” University of Illinois Press (1963)
 - 30) M. Aldana, P. Cluzel, “A natural class of robust networks” *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100** 8710–8714 (2003)
 - 31) A. A. Moreira, L. A. N. Amaral, “Canalizing Kauffman Networks: Nonergodicity and Its Effect on Their Critical Behavior” *Phys. Rev. Lett.* **94** 218702 (2005)
 - 32) T. S. Gardner, C.R. Cantor, J.J. Collins, “Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*” *Nature* **403** 339–342 (2000)
 - 33) M. B. Elowitz, S. Leibler, “A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators” *Nature* **403** 335–338 (2000)
 - 34) M. R. Atkinson, M. A. Savageau, J. T. Myers, A. J. Ninfa, “Development of genetic circuitry exhibiting toggle switch or oscillatory behavior in *Escherichia coli*” *Cell* **113** 597–607 (2003)
 - 35) F. Elieen, W. W. Wong, J. K. Suen, T. Bulter, S.-g. Lee, J.C. Liao, “A synthetic gene-metabolic oscillator” *Nature* **435** 118–122 (2005)
 - 36) K. Takemoto, C. Oosawa, “Evolving networks by merging cliques” *Phys. Rev. E* **72** 046116 (2005)
 - 37) K. Takemoto, C. Oosawa, “Modeling for evolving biological networks with scale-free connectivity, hierarchical modularity, and dis-

assortativity” *Math. Biosci.* **208** 454–468 (2007)

38) K. Takemoto, C. Oosawa, T. Akutsu, “Structure of n-clique networks embedded in a complex network” *Physica A* **380** 665–672 (2007)

付 録

A.1 FFL の伝達特性関数の数

フィードフォワードループ (FFL) (図 3a 参照) におけるブール関数 (表 1 参照) の組み合わせ数は、このループが 3 ノードで構成されるため、伝達特性関数は $4^3 (= 64)$ 種あるが、実際にはブール関数の 2 型と 4 型の対称性から表 5 のように 27 種になる。

表 5 組み合わせ数の減少: 表中の 3 組の数値 (A, B, C) は、FFL (図 3a 参照) におけるブール関数 (表 1 参照) の配置を示す。左側のカラムは、図 3a の A の位置に 1 型のブール関数が配される場合である。右側のカラムは、図 3a の A の位置に 2 型または 4 型のブール関数が配される場合である (| は、正規表現の表記様式を用いた。“|” は、| の両側のいずれか一方に該当する)。図 3a の A の位置に 8 型のブール関数が配される場合は、1 型の場合と同様になるため示していない。

Table 5

16 種 ⇒ 9 種		32 種 ⇒ 9 種		
(1,1,1)	(1,1,1)	(2,1,1)	(4,1,1)	(2 4,1,1)
(1,1,2)	(1,1,2 4)	(2,1,2)	(4,1,2)	(2 4,1,2 4)
(1,1,4)	(1,1,8)	(2,1,4)	(4,1,4)	(2 4,1,8)
(1,1,8)	(1,2 4,1)	(2,1,8)	(4,1,8)	(2 4,2 4,1)
(1,2,1)	(1,2 4,2 4)	(2,2,1)	(4,2,1)	(2 4,2 4,2 4)
(1,2,2)	(1,2 4,8)	(2,2,2)	(4,2,2)	(2 4,2 4,8)
(1,2,4)	(1,8,1)	(1,2,4)	(4,2,4)	(2 4,8,1)
(1,2,8)	(1,8,2 4)	(2,2,8)	(4,2,8)	(2 4,8,2 4)
(1,4,1)	(1,8,8)	(2,4,1)	(4,4,1)	(2 4,8,8)
(1,4,2)		(2,4,2)	(4,4,2)	
(1,4,4)		(2,4,4)	(4,4,4)	
(1,4,8)		(2,4,8)	(4,4,8)	
(1,8,1)		(2,8,1)	(4,8,1)	
(1,8,2)		(2,8,2)	(4,8,2)	
(1,8,4)		(2,8,4)	(4,8,4)	
(1,8,8)		(2,8,8)	(4,8,8)	

A.2 エントロピー

有限長の 2 進数を式 (11) に適用し計算する。

$$H(p) = -[p \log_2(p) + (1-p) \log_2(1-p)] \quad (11)$$

ここで、 p は、1 を含む比率である。 $p = \frac{1}{2}$ の時に最大値 1 を取る。 $p = 0$ 又は $p = 1$ の時に最小値 0 を取る。エントロピーの p 依存性を図 9 に示す。

A.3 結合エントロピー

エントロピー (付録 A.2 参照) と同様に、有限長の 2 進数を式 (12) に適用し計算する。

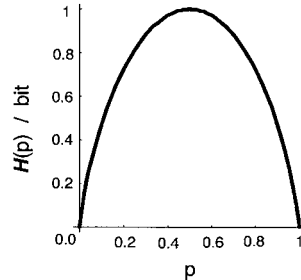


図 9 横軸は、確率 p 。縦軸は、エントロピー H 、式 (11) を参照

$$H(In; Out) = - \sum_{i,j=0,1} p_{i,j}^{In;Out} \log_2(p_{i,j}^{In;Out}) \quad (12)$$

相互情報量 MI、結合エントロピー

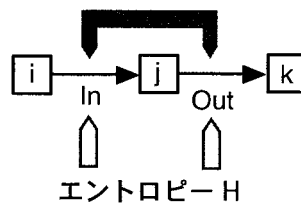


図 10 結合エントロピーと相互情報量: 式 (12)、式 (13) 参照

ここで、 $p_{i,j}^{In;Out}$ は、結合確率を示し、入力 In が i の状態の時に、出力 Out の状態が j である確率を示す (図 10 参照)。

A.4 相互情報量

相互情報量 MI は、エントロピー (式 (11) 参照) と結合エントロピー (式 (12) 参照) から計算できる (図 10 参照)。

$$MI(In; Out) = H(In) + H(Out) - H(In; Out) \quad (13)$$

相互情報量 MI は、最大値として 1 を取る。さらに最小値は、0 である。式 (13) より、 In と Out の間で無相関場合は、相互情報量 0 になる。また、エントロピー H が 0 ならば、入出力間は無相関になる。