

複数時系列遺伝子発現プロファイルを利用した 遺伝子制御ネットワーク推定の精度向上手法

渡邊 之人^{1,a)} 瀬尾 茂人¹ 竹中 要一¹ 松田 秀雄¹

概要: 複雑な遺伝子間制御関係を解明するために、個々の遺伝子制御関係を統合した遺伝子制御ネットワークの推定が行われている。しかし遺伝子 × 実験条件の行列データである遺伝子発現プロファイルは遺伝子数に比べ 1 実験あたりの測定回数が少ない。そのため遺伝子発現プロファイルの情報量不足を原因とした遺伝子制御ネットワーク推定の精度低下が問題点となる。本研究では情報量不足を軽減するために複数の時系列遺伝子発現プロファイルを利用し、全プロファイルで一貫して存在する共通の部分ネットワークを全プロファイルを用いて推定する。その後各実験条件で特徴的な部分ネットワークを共通する部分ネットワークをもとに各プロファイルを用いて推定することで推定精度の向上を目指す。本手法を実際の遺伝子制御ネットワークを基にしたシミュレーションデータと、網膜視細胞の遺伝子発現プロファイルに対して適用し、有効性を明らかにした。

キーワード: 遺伝子制御ネットワーク, 遺伝子発現プロファイル, ベイジアンネットワーク, 複数時系列

A robust method for estimating gene regulatory networks using multiple time series gene expression profiles

Abstract: Estimating gene regulatory networks reveals complicated regulations. However, the number of conditions or time points of gene expression profiles is fewer than that of genes. It causes degrading the estimation accuracy. In this study, we propose a robust method for estimating gene regulatory networks using multiple time series gene expression profiles. First, the proposed method estimates a common network under multiple conditions. Second, the common network is extended by adding characteristic regulations of each condition. We demonstrate the effectiveness of our method by applying it to *in silico* datasets and differentiation processes of mouse retina to rod and cone photoreceptors.

Keywords: gene regulatory network, gene expression profile, Bayesian network, multiple time series

1. はじめに

ヒトゲノムプロジェクトによって 2003 年にヒトゲノム解読が完了し、個々の遺伝子の機能解析に加えて複数の遺伝子間における協調関係の解析が盛んに行われている。この協調関係は遺伝子をノード、遺伝子間の制御関係を辺とした有向グラフとして表現することができる。有向グラフは遺伝子制御ネットワーク [8] と呼ばれ、その構造を解明するために数理モデルに基づいたネットワーク構造の推定

が行われている。本研究ではベイジアンネットワークに基づいて遺伝子制御ネットワークを推定する。

遺伝子制御ネットワーク推定のための研究の 1 つとして、遺伝子 × 実験条件の行列データである遺伝子発現プロファイルを用いる試みがなされている [12]。近年では時間経過に沿って発現量を測定した、遺伝子 × 時間の行列データである時系列遺伝子発現プロファイルを用いることが多い。

遺伝子には細胞、時期、実験条件の違いによって異なる発現量を示すものがある。これらの遺伝子は細胞、実験条件に対して特徴的に発現しており、それぞれ異なる発現量を示す。そのため細胞や実験条件が変わると、観測される遺伝子制御関係が変化する可能性があり、遺伝子制御ネッ

¹ 大阪大学情報科学研究科バイオ情報工学専攻
Department of Bioinformatic Engineering, Graduate School
of Information Science and Technology, Osaka University
^{a)} w-yukito@ist.osaka-u.ac.jp

トワーク推定をより複雑にしている。

遺伝子発現プロファイルにおける実験条件数は遺伝子数と比較して非常に少なく、十分な推定精度を得られない可能性があり問題点となる。一方、遺伝子発現データベースの発展と整備により様々な実験条件下での遺伝子の発現量を利用することが可能となりつつある [4]。異なる実験条件下では発現する遺伝子、遺伝子間制御関係が変化する可能性があるが、複数の実験条件下において共通する制御関係については、複数の遺伝子発現プロファイルを利用することでノイズの影響を軽減し推定精度の向上が期待できる。

そこで本研究では、複数の時系列遺伝子発現プロファイルを利用し、その共通部分のネットワークと各プロファイルへ特徴的なネットワークをそれぞれ推定する手法を提案する。これによりベイジアンネットワークを用いた遺伝子制御ネットワークの推定において、複数の遺伝子発現プロファイルを利用することができ、推定精度の向上に繋がると考えられる。

2. 遺伝子制御ネットワーク推定

2.1 ベイジアンネットワーク

ベイジアンネットワークは閉路なし有向グラフ (Directed acyclic graph: DAG) と条件付確率分布の表によって構成され、変数間の依存関係を表現する [5], [9]。各変数を DAG のノードと 1 対 1 で対応付け、変数間に依存関係がある場合 DAG の対応するノード間に有向辺を引いて表現する。依存関係のある変数同士がどのような確率関数に従って依存するかは、各変数に対応する条件付き確率分布の表を用いて表す。

ベイジアンネットワークは、データセット D が与えられた場合、ネットワーク B の事後確率 $p(B|D)$ によって評価される。事後確率 $p(B|D)$ は、ベイズの定理から式 (1) のように分解される。それぞれの変数が、親変数を除く変数とは互いに独立であることを仮定しており、式 (1) の事後確率は変数毎に独立に求められる。

$$p(B|D) = \frac{p(B) \cdot p(D|B)}{p(D)} \quad (1)$$

$p(B)$ はベイジアンネットワーク B の事前確率を表しており、 $p(D)$ はデータセット D の事前確率を表している。 $p(D)$ は計算することが困難であり、データセット D は推定中に常に一定であるため、実際に $p(B|D)$ を推定に利用する場合には、 $p(D)$ の計算は省略される場合が多い。

組み合わせ最適化問題の制約条件として、ネットワーク構造が DAG であることが挙げられる。従って、閉路なしの制約条件の下で、目的関数 $p(B|D)$ を最大化するように各変数について最適な親変数の組み合わせを探す問題となる。ベイジアンネットワークでは通常、可能な全てのネットワーク構造に対して目的関数 $p(B|D)$ を最大化する最適な親変数の組み合わせを探索する、全件探索が行われる。

しかしベイジアンネットワークの全件探索ではネットワーク空間は $O(3^n)$ となり現実的ではないため、近似アルゴリズムであるグリーディ法を用いることが多い [2]。またグリーディ法はベイジアンネットワークの近似アルゴリズムとして非常に高速に探索を行うことができるが、初期ネットワークによって推定結果が大きく変わる点、局所最適解に陥りやすい点が問題点となる。これらの問題点を解決するために、入力に対して一意に推定結果を決定し、推定精度がより高い部分問題結合法が開発されている [14]。

2.2 従来手法の問題点

ベイジアンネットワークを用いて遺伝子発現プロファイルから遺伝子制御ネットワークを推定する際に、遺伝子発現プロファイルにおける実験条件数が非常に少ないことが問題点となる。遺伝子発現プロファイルは遺伝子数に比べて実験条件数が少なく、情報量不足によって遺伝子制御ネットワーク推定の精度が低下する可能性がある。数千、数万の遺伝子に対して実験は数十回程度しか行うことができず、実験条件数が 10 以下の遺伝子発現プロファイルも多い。

一方、遺伝子発現データベースの発展と整備により様々な実験条件下での遺伝子の発現量を利用することが可能となりつつある [4]。そのため遺伝子発現プロファイルにおける実験条件数の不足に対してのアプローチの一つとして、複数の実験条件下の時系列遺伝子発現プロファイルを利用することが考えられる。

しかし従来手法は 1 つの時系列遺伝子発現プロファイルから 1 つの遺伝子制御ネットワークを推定するものであり、複数の入力データを想定していない。また、

- (1) 遺伝子は細胞の種類や実験条件によって発現量や制御関係が変動する可能性がある点
- (2) 異なる環境で作成された遺伝子発現プロファイル間には、偶然誤差だけでなく系統誤差が存在する点

の 2 点の理由ため、複数の時系列遺伝子発現プロファイルを既存の遺伝子制御ネットワーク推定手法で扱うことができる形へ変換することは、推定精度低下の原因となる。そのため複数の時系列遺伝子発現プロファイルを利用して遺伝子制御ネットワークを高精度で推定する新たな手法が必要だと考えられる。

3. 提案手法

3.1 提案手法の目的と概要

本研究では、複数の時系列遺伝子発現プロファイルを利用することで遺伝子制御ネットワークの推定精度を向上させることが目的である。複数の時系列遺伝子発現プロファイルを利用するために、前節で挙げた 2 点の問題点を解決した新しい手法を提案する。

1 つ目の問題点は、遺伝子は細胞の種類や実験条件によ

て発現量や制御関係が変動する可能性がある点である。複数実験条件下それぞれの遺伝子制御ネットワークは、各実験を通して共通するネットワークと、各実験条件について特徴的なネットワークに分けることができる。この共通ネットワークにおいては、複数の時系列遺伝子発現プロファイルを利用することでノイズの影響を軽減し推定精度の向上が期待できる。一方特徴的な制御関係はある限られた実験条件下によってのみ観測できるため、複数の実験条件下の時系列遺伝子発現プロファイルを利用することで、より観測し辛くなると考えられる。そのため提案手法では各実験条件に共通するネットワークと、各実験条件について特徴的なネットワークに分けて推定を行うことで推定精度の向上を狙う。

2つ目の問題点は、異なる環境で作成された遺伝子発現プロファイル間には、偶然誤差だけでなく系統誤差が存在する点である。マイクロアレイ実験に含まれる誤差は、系統誤差と偶然誤差の2種類に分けることができる。系統誤差は実験環境の違いによってもたらされる偏りであり、偶然誤差は環境要因には依存せず、常に系に内在するバラツキである。異なる実験環境によって計測されたプロファイルを等しく扱うことは系統誤差の影響を受けやすいと考えられるため、提案手法では複数の時系列遺伝子発現プロファイルから各遺伝子制御ネットワークを独立に推定した後に結合することで、各実験を通して観測できる共通ネットワークを推定する。

一方各実験条件に特徴的な制御関係は共通ネットワークには現れ辛く、各時系列遺伝子発現プロファイルから独立に推定する必要がある。そのため共通ネットワークを利用し、各実験条件に特徴的な制御関係を付与することで共通ネットワークを拡張して各実験に対応した遺伝子制御ネットワークを推定する。しかし1つの時系列遺伝子発現プロファイルのみから推定をすることはノイズの影響を受けやすく、誤った制御関係を推定する可能性が高い。そこで提案手法では、共通ネットワークへ付与する制御関係に制約条件を設け、それを満たす制御関係のみを付与する。

以上より、提案手法はフェイズ1, 2の2フェイズに分けることができる。フェイズ1では複数の時系列遺伝子発現プロファイルから各遺伝子制御ネットワークをそれぞれ独立に推定し、推定結果を結合することで複数の実験条件下で一貫して存在する共通ネットワークを決定する。フェイズ2では、フェイズ1で決定した共通ネットワークへ各実験条件に特徴的な制御関係を付与し、特徴的な遺伝子制御ネットワークへ拡張することで、時系列遺伝子発現プロファイルの数だけ遺伝子制御ネットワークを決定する。

3.2 フェイズ1

フェイズ1では複数の時系列遺伝子発現プロファイルを用いて、各実験条件下で一貫して存在する共通ネットワー

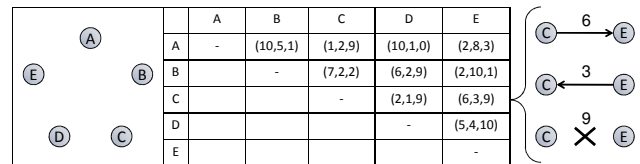


図1 重み付き遺伝子制御ネットワークの例
Fig. 1 A sample of the weighted gene regulatory network.

クを推定することを目的とする。

提案手法ではベイジアンネットワークによって複数プロファイルから各遺伝子制御ネットワークを独立に推定し、その推定結果を結合して1つの遺伝子制御ネットワークを決定する。しかしベイジアンネットワークによって推定されたネットワークは、式(1)より導き出されたそのネットワークの尤もらしさを表すネットワークスコアのみを持ち、ネットワーク内の制御関係ごとの重みを判断できない。同様に、制御関係がないと推定された遺伝子間では弱い制御関係が切り捨てられた可能性があり、それらを全て等価に扱うことは制御関係の取りこぼしに繋がると考えられる。これらの問題点を解決するために、本研究では部分問題結合法を用いて時系列遺伝子発現プロファイルから重み付き遺伝子制御ネットワークを推定し、結合することで各実験条件下で一貫して存在する遺伝子制御ネットワークを推定する。ここでは重み付き遺伝子制御ネットワークを、全てのノード間に重みが付くグラフとする。また遺伝子 v_i, v_j の制御関係は、 v_i から v_j への有向辺、 v_j から v_i への有向辺、制御関係なしの3種類についての重みを同時に持つ。以下では、これらの制御関係をエッジタイプとする。また、本論文で用いる重み付き遺伝子制御ネットワークの例を図1に示す。

3.2.1 部分問題結合法

提案手法では重み付き遺伝子制御ネットワークを推定するために、ベイジアンネットワークの近似法である部分問題結合法を利用する[14]。部分問題結合法ではベイジアンネットワークでの推定時の遺伝子数を3とすることで指数関数的に増加する探索空間を軽減するとともに、全組み合わせの3つ組に対するネットワークを適切に結合することで推定精度の低下を抑えている。部分問題結合法の3つ組結合時では、各3つ組のネットワークが持つネットワークスコアをその3つ組に存在する制御関係のスコアとして利用し、エッジタイプ毎の重みの和が最も高い制御関係を選択している。提案手法では3つ組の結合時にはエッジタイプを決定せず、各遺伝子間はそれぞれエッジタイプ毎の重みの和を保存する。

3.2.2 遺伝子制御ネットワーク組み合わせ手法

提案手法では、 P (= 実験条件数)個の重み付き遺伝子制御ネットワークを組み合わせ、各遺伝子制御ネットワークで一貫して存在する制御関係を持つ共通ネットワークを

作成する．組み合わせ手法は，ステップ 1,2 の 2 ステップから構成される．

ステップ 1 では全ノード間の制御関係の有無を決定する．ここで s_{ijpe} を時系列遺伝子発現プロファイル $E_p(1 \leq p \leq P)$ から推定した重み付き遺伝子制御ネットワークにおける遺伝子 v_i, v_j 間の重みとする．ただし $e = 1$ は v_i から v_j への有向辺， $e = 2$ は v_j から v_i への有向辺， $e = 3$ は制御関係なしとする．遺伝子 v_i, v_j 間の制御関係の有無を，式 (2), (3) に従って決定する．

$$\sum_{p=1}^P s_{ijp1} + \sum_{p=1}^P s_{ijp2} > \sum_{p=1}^P s_{ijp3} \quad (2)$$

$$\sum_{p=1}^P s_{ijp1} + \sum_{p=1}^P s_{ijp2} > t \quad (3)$$

式 (2), (3) を同時に満たす時，遺伝子 v_i, v_j 間には制御関係があると決定してステップ 2 へ進む．それ以外の場合は制御関係はないと決定して終了する．ただし t は閾値とする．

ステップ 2 では，ステップ 1 において制御関係が有ると決定したノード間に関して，式 (4) に従ってその制御関係の向きを決定する．

$$\sum_{p=1}^P s_{ijp1} > \sum_{p=1}^P s_{ijp2} \quad (4)$$

式 (4) を満たす時，有向辺の向きは遺伝子 v_i から v_j だと決定する．式 (4) を満たさない場合，有向辺の向きは逆となる．

以上のステップを全ての遺伝子間に対して行った結果として得られた遺伝子制御ネットワークを共通ネットワークとして出力する．

3.3 フェイズ 2

フェイズ 2 では，フェイズ 1 で決定した共通ネットワークをもとに，各実験条件へ特徴的な制御関係を付与することで各実験条件へ特徴的な遺伝子制御ネットワークへ拡張することを目的とする．

各実験条件へ特徴的な制御関係は，その実験条件下における時系列遺伝子発現プロファイルからのみ観測できる．しかし 1 つの時系列遺伝子発現プロファイルのみから制御関係を推定することでノイズの影響を受けやすくなり，誤った推定結果を導き出す可能性がある．そこで提案手法では

- ランダムシャッフルサロゲート法 (RS サロゲート法) によるノイズの判定
- 共通ネットワークの構造保持

の 2 つの制約条件を設け，それを満たす制御関係のみを共通ネットワークへ付与することで各実験条件へ特徴的な遺伝子制御ネットワークを推定する．

3.3.1 RS サロゲート法による検定

提案手法では，RS サロゲート法による検定を用いてある遺伝子の時系列発現変動が不規則なノイズであるかどうかを検定する [11], [13]．サロゲート法はカオス時系列解析で用いられる手法の一つであり，解析対象となる時系列の統計的性質の一部を保存しその他の性質を破壊することにより，両者の統計的性質に有意差があることを示すことで破壊した性質の重要性を主張するものである．

提案手法では，サロゲート法の一つである RS サロゲート法による検定を行う．また破壊する統計的性質を，1 次マルコフ過程とする．そのため帰無仮説を「観測された時系列は時間的に無相関である」とする．この仮説に従う場合，対象遺伝子の時系列変動は時間的相関がないため，各点をランダムに入れ替えても統計的な有意差が算出されないと考えられる．提案手法ではランダムシャッフルデータを 5 つ作成し，オリジナルデータの時点間の相関がランダムシャッフルデータの時点間の相関群より有意に大きい場合に帰無仮説を棄却する．検定は片側 5% の t 検定によって検定を行っている．

3.3.2 遺伝子制御ネットワークへの遺伝子の統合

提案手法では，RS サロゲート法によって有意に発現変動していると決定された遺伝子を，共通ネットワークへ統合する．その際に統合する遺伝子を含む 3 つ組の推定結果であるネットワークを用いることで，新たな制御関係を追加する．共通ネットワークを構成する遺伝子群と統合する遺伝子を用い，統合する遺伝子が必ず含まれる全ての組み合わせの 3 つ組みを作成する．作成した 3 つ組の推定結果であるネットワークにおいて，共通ネットワークに存在する制御関係に反しない中で最もネットワークスコアが高いものを選び，そのネットワークの制御関係を共通ネットワークへ追加する．

4. 検証実験

4.1 実験 1

提案手法のフェイズ 1 についての遺伝子制御ネットワーク推定精度の比較を行うため，グリーディ法，部分問題結合法，提案手法の 3 手法を用いた実験を行った．従来の遺伝子制御ネットワーク推定手法の比較対象として，グリーディ法を用いる．また，複数の遺伝子制御ネットワークを結合する際に重み付き遺伝子制御ネットワークを用いる点の比較対象として，部分問題結合法を用いる．

実験データとして，DREAM4 *in silico* データセットを用いる [10]．データセットの遺伝子数は 10，時点数は 21 である．本実験では，これらの条件を持つ時系列 5 本を複数時系列として用いる．グリーディ法，部分問題結合法，提案手法の ROC(receiver operating characteristic) 曲線を図 2 に示す．

図 2 から，提案手法が他の 2 手法と比べ sensitivity ,speci-

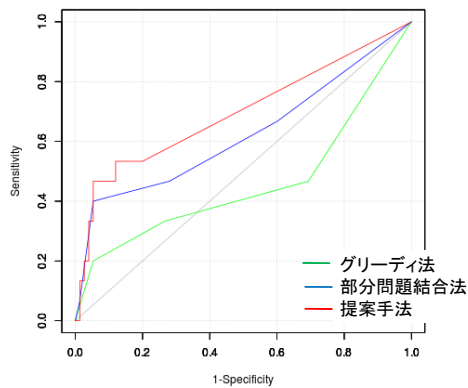


図 2 グリーディ法, 部分問題結合法, 提案手法の ROC 曲線
Fig. 2 ROC curves of the greedy method, the uniting of partial problems, and the proposed method.

表 1 推定精度の比較

Table 1 Comparison of the estimation accuracy.

		sensitivity	specificity
桿体分化	グリーディ法	20.8%	37.5%
	提案手法	43.8%	82.3%
錐体分化	グリーディ法	20.0%	40.0%
	提案手法	50.9%	82.7%

誤った制御関係を減らすことに成功している。

4.2 実験 2

提案手法のフェイズ 1,2 を通した全体での遺伝子制御ネットワーク推定精度の比較を行うため, グリーディ法, 提案手法による実データを用いた実験を行った。

実験データとして, 網膜視細胞のデータセットを用いる。データセットの遺伝子数は 16, 時点数は 5 時点である。本実験では細胞視細胞の桿体分化時, 錐体分化時の時系列 2 本を複数時系列として用いる。本論分では遺伝子発現プロファイルとして GEO(アクセッション番号:GSE4051) のものを, 正解とする遺伝子制御ネットワークとして Hao らの論文 [6] のものを用いている。

本実験で網膜視細胞の桿体分化, 錐体分化それぞれ正解とするネットワークを図 4 に示す。またグリーディ法, 提案手法による桿体分化時の推定ネットワークを図 5 に, 錐体分化時の推定ネットワークを図 6 に, 推定精度のまとめを表 1 に示す。

桿体分化, 錐体分化時共に sensitivity, specificity は提案手法がグリーディ法を上回っていることが分かる。また図 5 より, グリーディ法によって推定できた正しい制御関係は全て提案手法によっても推定できている。錐体分化時の正解の遺伝子制御ネットワークは桿体分化時のものと比べ制御関係が少ないため, グリーディ法・提案手法共に正しく推定した制御関係が減っているにも関わらず sensitivity, specificity は大きく低下していない。錐体分化時においても, グリーディ法によって推定できた正しい制御関係は全て提案手法によっても推定できている。

4.3 考察

実験 1 の図 3 を見ると, G5 から G7 への制御関係を正しく推定できているのはグリーディ法の (a) と提案手法のみである。5 つの時系列から推定した 5 つの遺伝子制御ネットワークの中で, この制御関係が現れていたものはグリーディ法, 部分問題結合法共に 1 つのみであった。そのためネットワーク (a) のように, 全てのネットワークに存在する制御関係を用いて統合を行わない限りこの制御関係は現れない。しかしこの制御関係が現れなかった他の 4 つのネットワークにおいては弱い制御関係が存在しており, それをネットワーク単位で切り捨てることによって最終的に

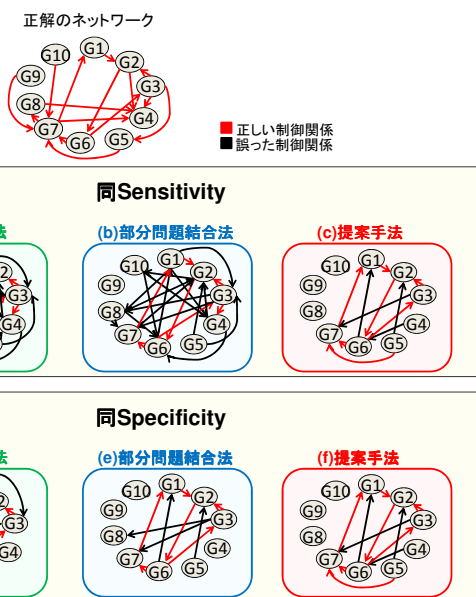


図 3 ネットワーク比較図
Fig. 3 Comparison of the networks.

specificity 共に改善していることが分かる。特に, 同 sensitivity 帯での specificity の改善が著しい。さらなる比較のために, 3 手法において同じ sensitivity を持つ遺伝子制御ネットワーク, 同じ specificity を持つ遺伝子制御ネットワークをそれぞれ 3 つ取り出したものを図 3 として示す。

図 3 は, ネットワーク比較図である。上部のネットワークを正解のネットワークとする。ネットワーク (a), (b), (c) は sensitivity が全て 46.7% のネットワーク, (d), (e), (f) は specificity が 94.7% のネットワークである。同じ specificity を持つネットワーク (d), (e), (f) を見ると, グリーディ法は部分問題結合法, 提案手法と比較して正しい制御関係をあまり推定できていないことが分かる。一方同じ sensitivity を持つネットワーク (a), (b), (c) を見ると, 非常に大きな差があることが分かる。ネットワーク (a), (b), (c) の specificity はそれぞれ 30.7%, 72.0%, 94.7% であり, 提案手法は正しい制御関係の数を減らすことなく,

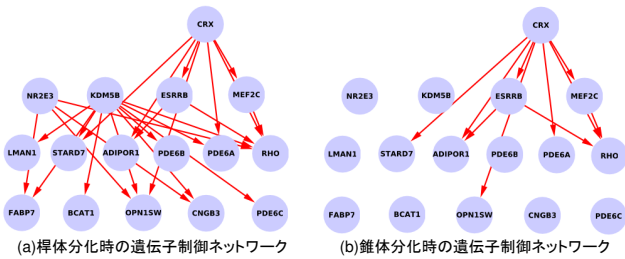


図 4 網膜視細胞の桿体分化，錐体分化時の正解のネットワーク。
Fig. 4 True networks of rod and cone photoreceptors.

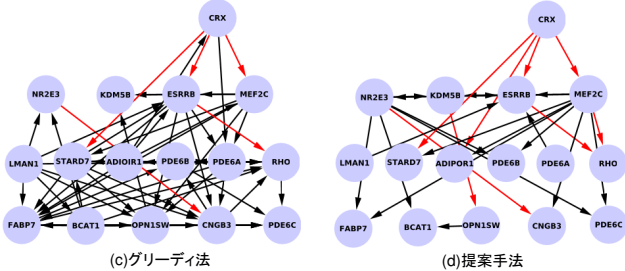


図 5 グリーディ法，提案手法による網膜視細胞の桿体分化時の推定ネットワーク。
Fig. 5 Estimated networks of rod photoreceptor by the greedy method and the proposed method.

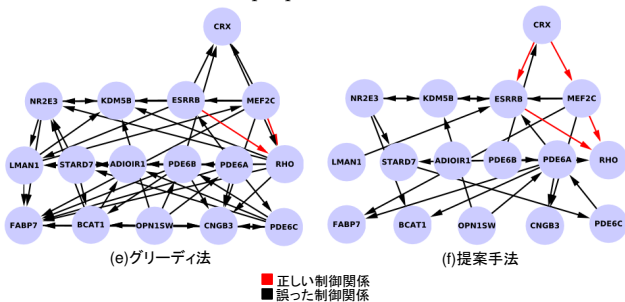


図 6 グリーディ法，提案手法による網膜視細胞の錐体分化時の推定ネットワーク。
Fig. 6 Estimated networks of cone photoreceptor by the greedy method and the proposed method.

統合結果には現れなかった．提案手法ではネットワーク単位で制御関係を切り捨てず，制御関係がある場合・ない場合の重みを全て残した重み付きグラフを用いることによって，この制御関係を推定することができる．

実験 1,2 において，提案手法は既存手法と類似したネットワークを推定している．特に正しい制御関係においては，既存手法によって推定できたが提案手法によって推定できていないものはほとんどない．また実験 1，実験 2 ともにどの手法によっても推定することができない制御関係も多い．そのため提案手法は正しく推定できる制御関係の数を劇的に増やすものではなく，また従来手法ではどうしても捉えられなかった制御関係を必ずしも捉えられるものではないと考えられる．一方誤った制御関係を推定する数は，実験 1,2 を通して大きく減らすことができている．

5. おわりに

本研究では時系列発現プロファイルに基づく遺伝子制御ネットワーク推定時の精度向上を目的として，複数時系列を利用した遺伝子制御ネットワーク推定手法を提案した．

複数の遺伝子制御ネットワークを通して共通する部分ネットワークにおいては複数の遺伝子発現プロファイルを用いて共通ネットワークを推定することで推定精度の向上が認められた．非共通部分ネットワークにおいては，共通する部分ネットワークの構造を保持したまま各実験条件下へ特徴的なネットワークへ拡張させることで推定精度の低下を防ぐことで sensitivity, specificity の両者の上昇が認められた．特に specificity については大きく上昇している．

参考文献

- [1] Bottcher, S. G.: Learning Bayesian networks with mixed variables, *Department of Mathematical Sciences* (2004).
- [2] Bottcher, S. G. and Dethlefsen, C.: deal: A package for learning bayesian networks, *Journal of Statistical Software* (2003).
- [3] Dondelinger, F., Husmeier, D. and Lebre, S.: Dynamic Bayesian networks in molecular plant science inferring gene regulatory networks from multiple gene expression time series, *EUPHYTICA*, Vol. 183, pp. 361–377 (2012).
- [4] Edgar, R., Domrachev, M. and Lash, A. E.: Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository, *Nucleic acids research*, Vol. 30, pp. 207–210 (2002).
- [5] Friedman, N., Linial, M., Nachman, I. and Pe'er, D.: Using Bayesian network to analyze expression data, *Journal of Computational Biology*, Vol. 7, pp. 601–620 (2000).
- [6] Hao, H. *et al.*: Transcriptional regulation of rod photoreceptor homeostasis revealed by in vivo NRL targetome analysis, *PLoS Genet*, Vol. 8, p. e1002649 (2012).
- [7] Heckerman, D.: A tutorial on learning with Bayesian networks, *Microsoft Research* (1996).
- [8] Kitano, H.: Systems biology: a brief overview, *Science*, Vol. 295, pp. 1662–1664 (2002).
- [9] Pe'er, D., Regev, A., Elidan, G. and Friedman, N.: Inferring subnetworks from perturbed expression profiles, *Bioinformatics*, Vol. 18, pp. S215–S224 (2001).
- [10] Prill, R. J. *et al.*: Towards a rigorous assessment of systems biology models: The DREAM3 challenges, *PLoS One*, Vol. 5, p. e9202 (2010).
- [11] Schreiber, T. and Schmitz, A.: Improved surrogate data for nonlinearity tests, *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 77, p. 635 (1996).
- [12] Spellman, P. *et al.*: Comprehensive identification of cell cycle-regulated genes of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* by Microarray Hybridization, *Molecular Biology of the Cell*, Vol. 9, No. 12, pp. 3273–3297 (1998).
- [13] Theiler, J. *et al.*: Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data, *Physica D*, Vol. 58, p. 77 (1992).
- [14] Watanabe, Y., Seno, S., Takenaka, Y. and Matsuda, H.: An estimation method for inference of gene regulatory network using Bayesian network with uniting of partial problems, *BMC Genomics*, Vol. 13, p. S12 (2012).