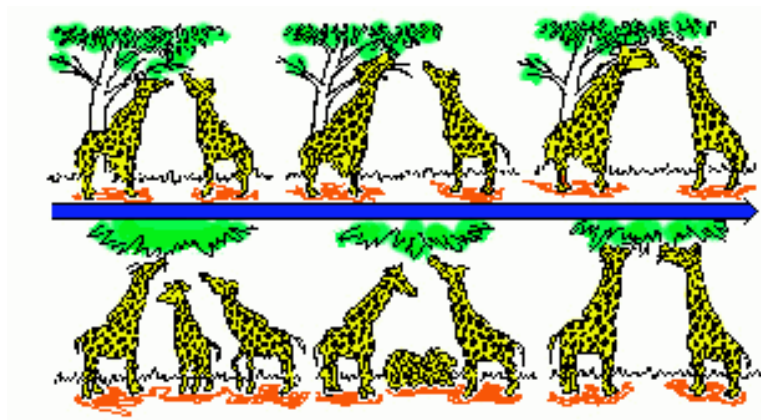




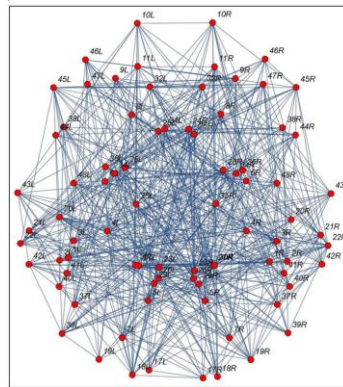
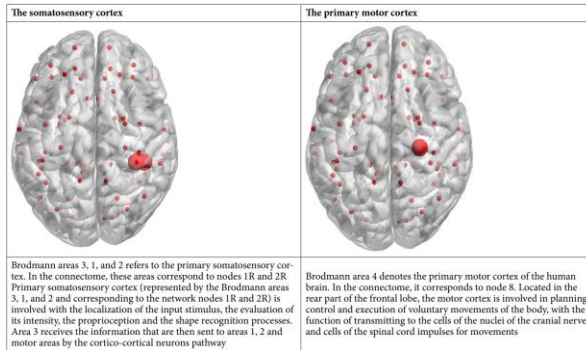
ランダムブーリアンネットの理論

東京大学大学院
情報理工学系科学研究科
電気情報学専攻
伊庭斉志



ブーリアンネットワークの例(1)

脳のダイナミクスモデル



- **Connectome** modelled on the 82 Brodmann
- 生物の神経系内の各要素(ニューロン、ニューロン群、領野など)の間の詳細な接続状態を表した地図
- 神経回路の地図

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

 Check for updates

OPEN Modelling brain dynamics by Boolean networks

Francesca Bertacchini^{1,2}, Carmelo Scuro^{2,3}, Pietro Pantano^{2,3} & Eleonora Bilotto^{2,3}

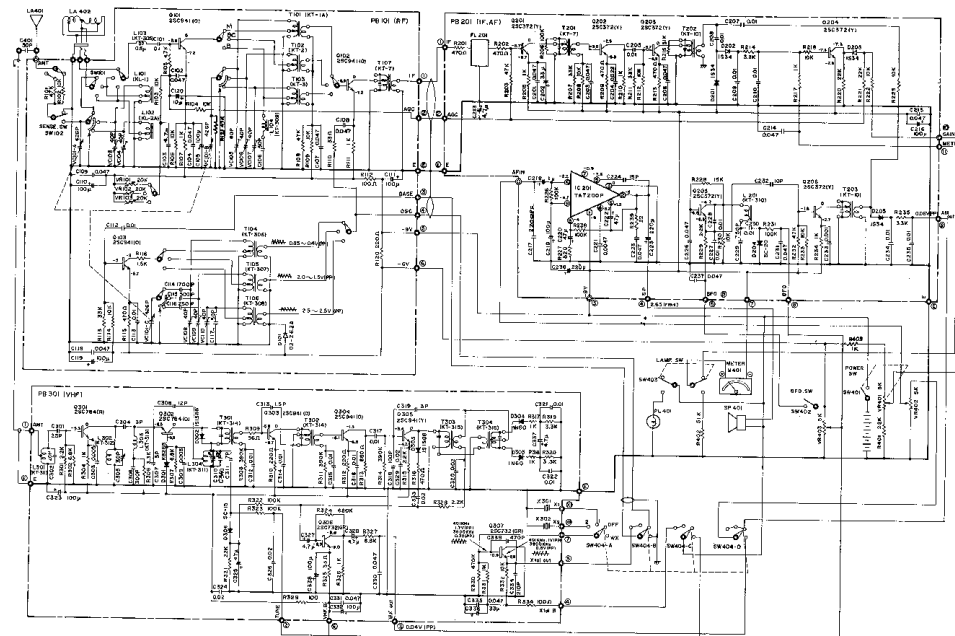
Understanding the relationship between brain architecture and brain function is a central issue in neuroscience. We modeled realistic spatio-temporal patterns of brain activity on a human connectome with a Boolean networks model with the aim of computationally replicating certain cognitive functions as they emerge from the standardization of many fMRI studies, identified as patterns of human brain activity. Results from the analysis of simulation data, carried out for different parameters and initial conditions identified many possible paths in the space of parameters of these network models, with normal (ordered asymptotically constant patterns), chaotic (oscillating or disordered) but also highly organized configurations, with countless spatial-temporal patterns. We interpreted these results as routes to chaos, permanence of the systems in regimes of complexity, and ordered stationary behavior, associating these dynamics to cognitive processes. The most important result of this work is the study of emergent neural circuits, i.e., configurations of areas that synchronize over time, both locally and globally, determining the emergence of computational analogues of cognitive processes, which may or may not be similar to the functioning of biological brain. Furthermore, results put in evidence the creation of how the brain creates structures of remote communication. These structures have hierarchical organization, where each level allows for the emergence of brain organizations which behave at the next superior level. Taken together these results allow the interplay of dynamical and topological roots of the multifaceted brain dynamics to be understood.

Bertacchini, F., Scuro, C., Pantano, P. et al.
Modelling brain dynamics by Boolean networks. Sci Rep 12, 16543 (2022).

ブーリアンネットワークの例(2)

遺伝子調節ネットワーク

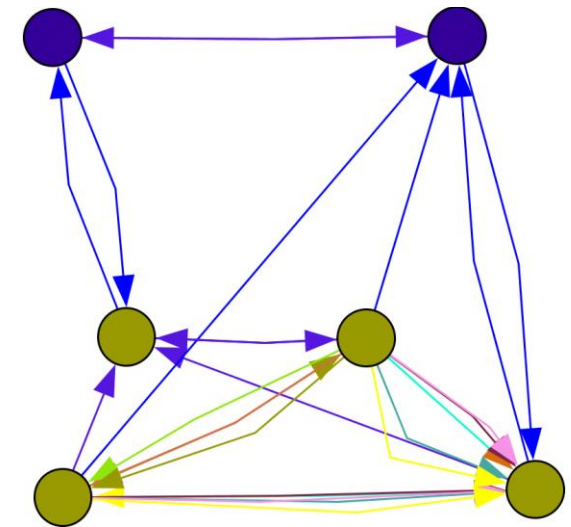
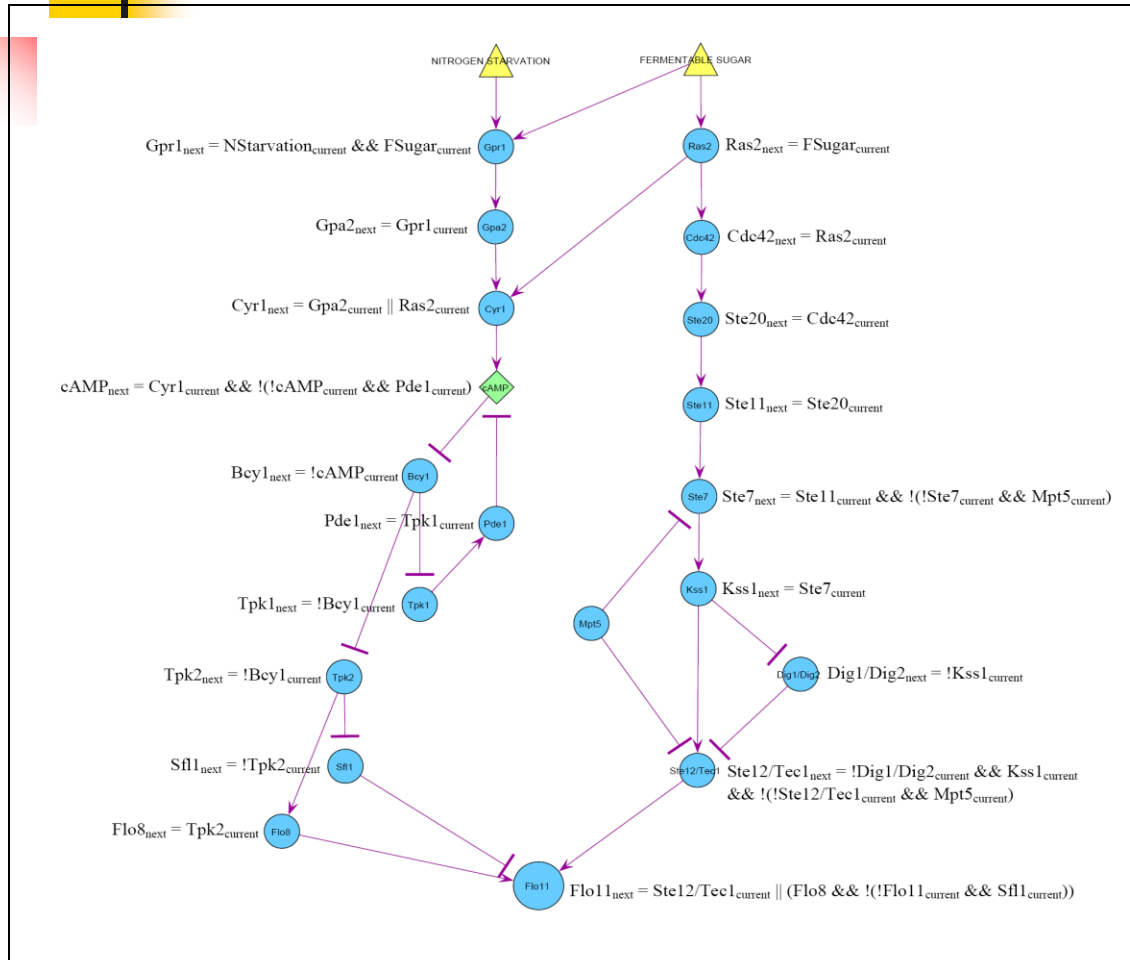
- 遺伝子やその生成物(タンパク質)の間の複雑な制御ネットワークは以下のような細胞の振る舞いをコントロールする:
 - 細胞サイクル
 - アポトーシス
 - 細胞分化
 - 組織における細胞間のコミュニケーション
- 主要な問題は、細胞の統合的なふるまいを支配するような、これらの遺伝子間の相互作用、転写要素、および細胞内情報伝達系、を理解すること。



Navigator 555A Schematic Diagram

類似性: 回路図

例(3) イースト菌のfilamentationのブーリアンネットワークモデル



Non-Filamentous

Filamentous

Environmental Input

Mpt5

Ras2

Cdc42

Ste20

Ste11

Ste7

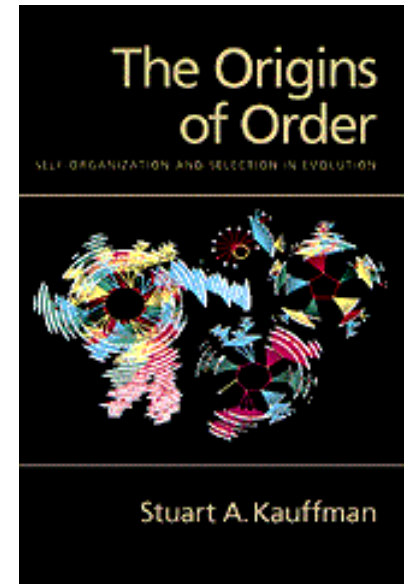
Kss1

Dig1/2

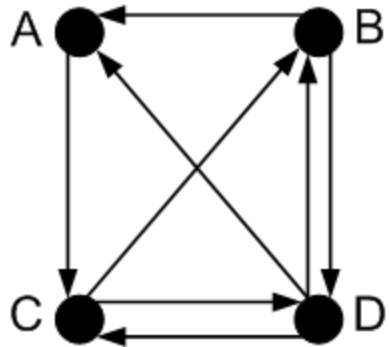
Tec1-Ste12

ブーリンアンネットワーク

1. どのくらいこのようなモデルは現実性があるのか？
 - 脳や生命のモデル？
2. これらのモデルを推測するための「正しい」データがあるか？
3. これらから何を学べるか？
 - AIへの応用？

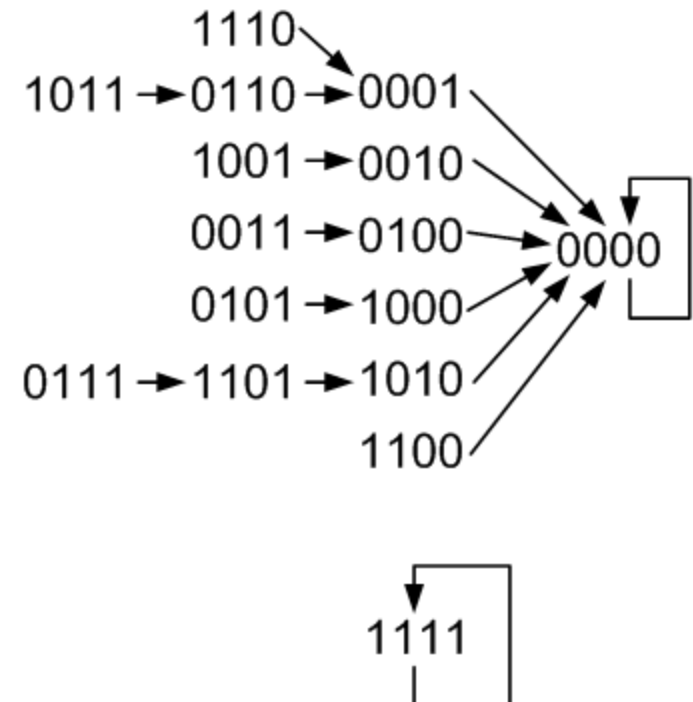


ブーリアンネットワーク

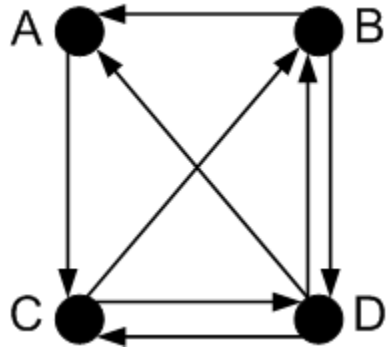


t					t+1			
A	B	C	D		A	B	C	D
0	0	0	0		0	0	0	0
0	0	0	1		0	0	0	0
0	0	1	0		0	0	0	0
0	0	1	1		0	1	0	0
0	1	0	0		0	0	0	0
0	1	0	1		1	0	0	0
0	1	1	0		0	0	0	1
0	1	1	1		1	1	0	1
1	0	0	0		0	0	0	0
1	0	0	1		0	0	1	0
1	0	1	0		0	0	0	0
1	0	1	1		0	1	1	0
1	1	0	0		0	0	0	0
1	1	0	1		1	0	1	0
1	1	1	0		0	0	0	1
1	1	1	1		1	1	1	1

AND at each node



ブーリアンネットワーク



t					t+1			
A	B	C	D		A	B	C	D
0	0	0	0		0	0	0	0
0	0	0	1		1	1	1	0
0	0	1	0		0	1	0	1
0	0	1	1		1	0	1	1
0	1	0	0		1	0	0	1
0	1	0	1		0	1	1	1
0	1	1	0		1	1	0	0
0	1	1	1		0	0	1	0
1	0	0	0		0	0	1	0
1	0	0	1		1	1	0	0
1	0	1	0		0	1	1	1
1	0	1	1		1	0	0	1
1	1	0	0		1	0	1	1
1	1	0	1		0	1	0	1
1	1	1	0		1	1	1	0
1	1	1	1		0	0	0	0

XOR at each node

1111 → 0000

0001 → 1110

1101

0101

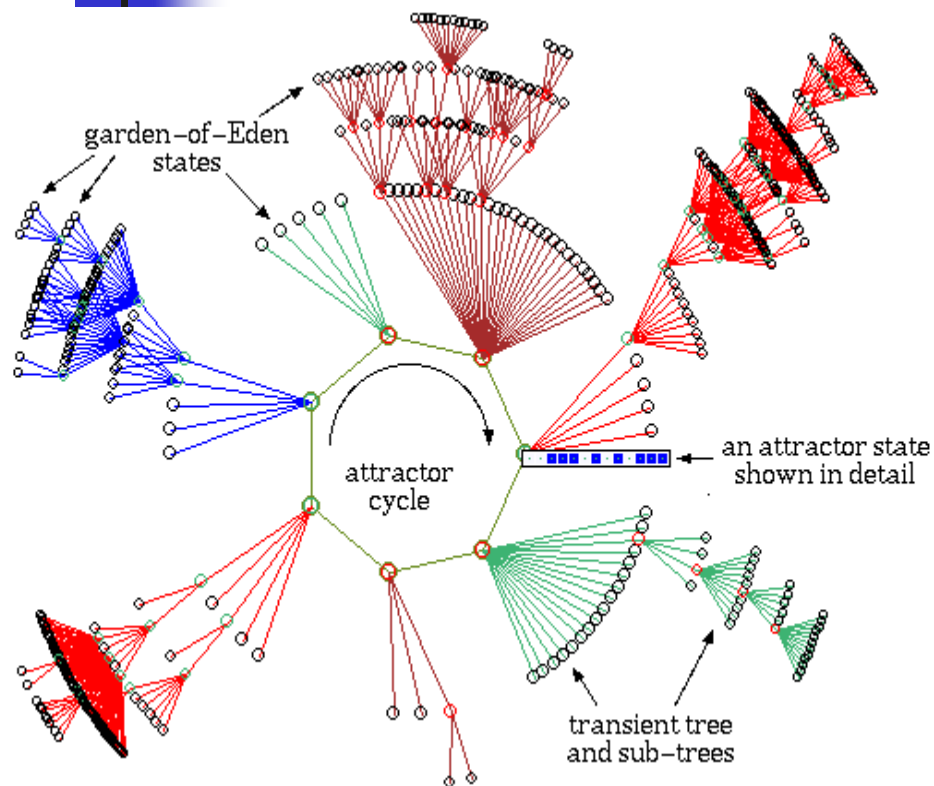
1000 → 0010 ← 0111 ← 1010

0011

1011

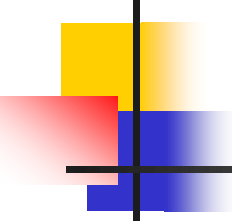
0110 → 1100 ← 1001 ← 0100

RBNの状態空間



Picture generated using the program DDLab.

- 細胞の運命(状態)をアトラクタをみなす.
- アトラクタ状態は小さな外乱で安定である.
 - 多くの外乱はネットワークをアトラクタに引き戻すことになる.
 - より重要な遺伝子もあり、それらの活動を変えるとシステムは別のアトラクタに移行する.



カウフマンの実験： ランダム (k, n) ネットワーク

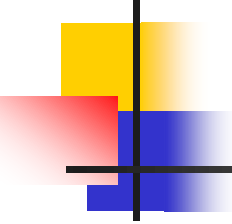
k = 各ゲート(ノード)への入力数

n = ゲート(ノード)の数

各ゲートに対して以下を実行:

1. k 個の引数を有する 2^{2^k} 個のブール関数から関数を一様ランダムに選ぶ (u.a.r.)
2. k 個の入力を選ぶ u.a.r.
3. 初期状態を選ぶ u.a.r.

ネットワークを決定的に実行する



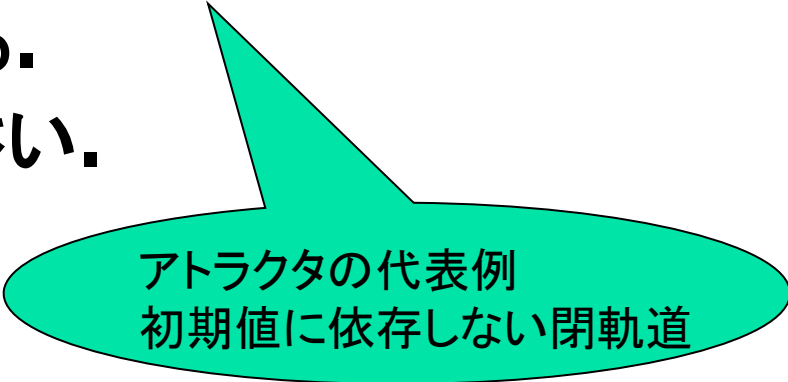
動作の分類

秩序的:

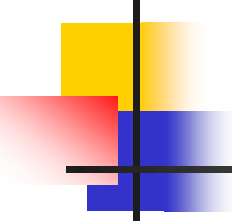
1. ほとんどのゲートは素早く安定化する(状態変化が止む).
2. ほとんどのゲートをリミットサイクルへの影響を与えずに摂動できる.
3. リミットサイクルは小さい.

カオス的:

1. 多くの不安定なゲート.
2. 初期条件に敏感.
3. 大きなリミットサイクル.

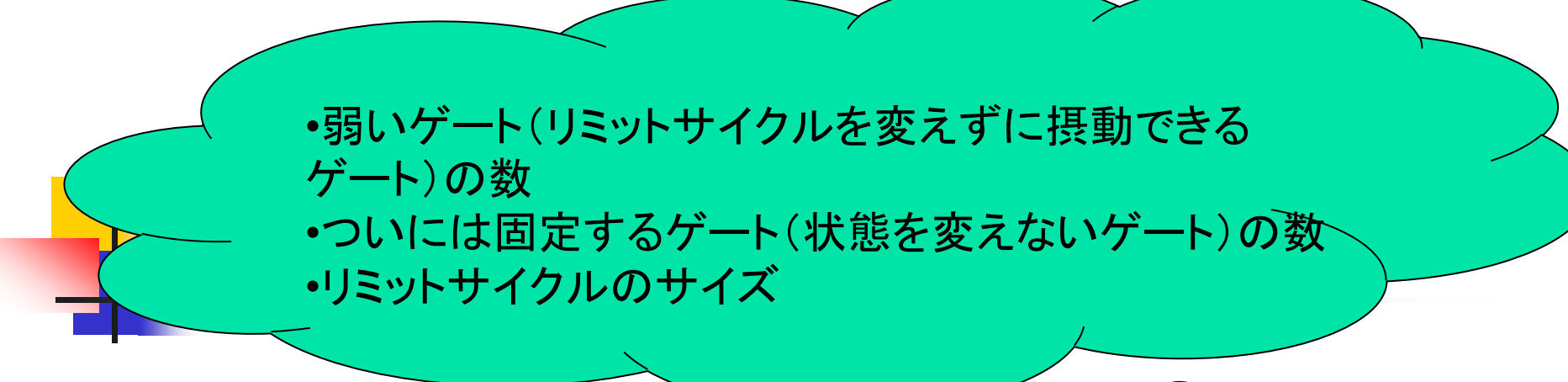


アトラクタの代表例
初期値に依存しない閉軌道

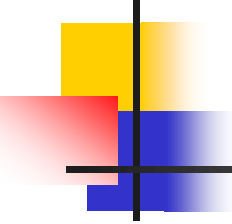


動作の分類

- **秩序だった動作**は、遺伝的ネットワークや代謝ネットワークの特徴である：外乱に強い周期的行動パターンにすばやく落ち着く。
- **カオス的動作**は、多くの非生物的な複雑系の特徴である：初期条件に敏感であり、長い一時状態があり、とても長いリミットサイクル（ストレンジ・アトラクタ）となる。

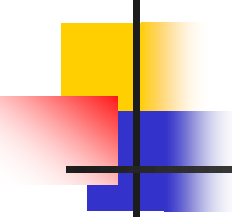
- 
- 弱いゲート(リミットサイクルを変えずに摂動できるゲート)の数
 - ついには固定するゲート(状態を変えないゲート)の数
 - リミットサイクルのサイズ

- $k \geq 3$ のとき、ネットワークは**カオス的**に振る舞う。
- $k \leq 3$ のとき、ネットワークは**安定的**に振る舞う。
- $k \geq 3$ のとき、リミットサイクルのサイズは 2^n となる。
- $k = 2$ のとき、リミットサイクルのサイズは $\sqrt{n}$ となる。
- これは動的システムにおける相転移現象に似ている。



$k=2$ のときの興味深い現象

- 固定点にも振動にも収束せず、まったくのカオス状態にもならない
- 「カオスの縁」 edge of chaos
- 3つの状態の相転移現象
 - 氷: 秩序ある状態
 - 水蒸気: 無秩序状態
 - 液体: 秩序とカオスのあいがの領域に位置する

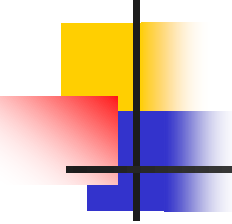


カウフマンの結果

- $(2, n)$ ネットワークが示す秩序だった振る舞いは、コンスタントなブール関数が高い割合で存在することによるものか？
 - コンスタントなブール関数: 入力にかかわらずつねに1 (または0) を出力するもの
$$f(x_1, x_2) \equiv 0 \qquad f(x_1, x_2) \equiv 1$$

$$2^{2^2} = 16$$

- 2引数ブール関数(16種類)のうち2つはコンスタントである
- したがって、ゲートの約1/8はコンスタントなブール関数となるであろう



カウフマンの結果

- カウフマンはまた、コンスタント関数のない $(2, n)$ ネットワークのシミュレーションを行った
 - 各ゲートは2引数のコンスタント以外のブール関数(14種類)から選ばれる
- その結果、すべての16種類を使ったネットワークと大差なかった

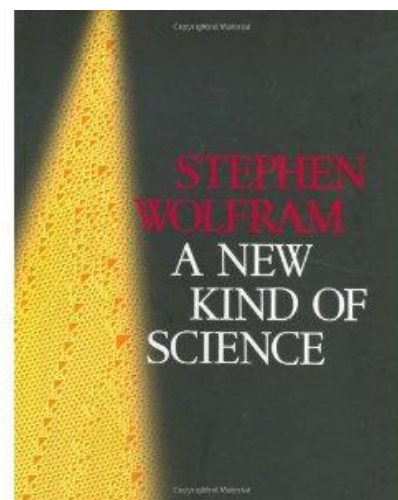
カウフマンの結果

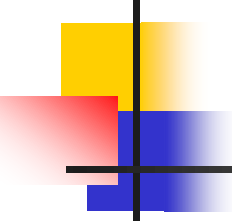
これらの結果は以下のことの証拠となるのだろうか？

- 生命システムは**カオスの縁**に存在する？
- 自己組織化は生きているシステムに自発的に起こる？
- 同じような主張を行っている他の研究者もいる：
 - **Bak (self-organized criticality)**
 - **Langton**
 - **Packard**
 - **Wolfram**



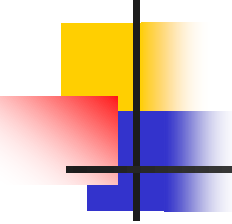
1197ページ ,
Wolfram Media Inc.





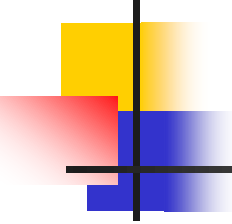
秩序か、カオスか？

- 過去35年以上の研究によって、遺伝子制御ネットワークは2つの大まか体制(**カオス的**と**秩序的**)で振る舞うことが明らかになっている
- その2つの間の相転移現象が解析的、数值的に証明されている



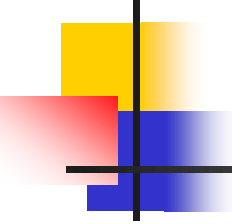
秩序的な ネットワーク

- ホメオスタシス
 - 恒常性
 - 生体が変化を拒み、一定の状態を維持しようとする働きのこと
- 適度な数の小さな再帰的パターン(遺伝子の活動、アトラクター)
 - 生物の多様な細胞型(細胞の運命)のありそうなモデル
 - 生物の発現特性はそのままになる遺伝子制御根とワークの動的アトラクタにエンコードされている



カオスの ネットワーク

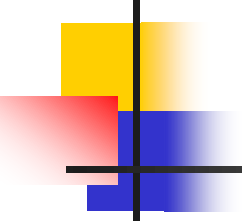
- 近くの状態は分岐する軌道にある
 - ゆえに、ホメオスタシスの自然な基礎とならない
- 巨大なアトラクタをもち、そのサイズは遺伝子数に対して指数的に増大する



“カオスの縁”

- カオスと秩序の境界はcomplex regimeや臨界相(critical phase)と呼ばれている
 - システムは一種の相転移を示す.
 - ネットワークは「カオスの縁」においてもっとも進化する.
- 生命システムは可変の環境にある:
 - 順応性 vs 安定性の間の妥協点を見出す
 - 安定であるべきだが、永遠に静止するほど安定ではない.
 - 順応性があるべきだが、外乱変動に面しても軟弱であるほど順応性があってはならない.

生命はカオスの縁に存在する



もつともで、長続きする仮説

実際の細胞は秩序的な領域にあるか、
もしくは臨界にある。

“カオスの縁の生命”

ただしこの仮説を支持する実験的なデータはまだほとんどない。

最近の実験

- バイアスと接続性を考えるとどうなるか？

- バイアス p

- ランダム関数が値1をとる確率 p をバイアスと呼ぶ

- $p=0$ スケールフリーとなる

- $p=0$ or 1 のときにコンスタント関数

- 接続性 K

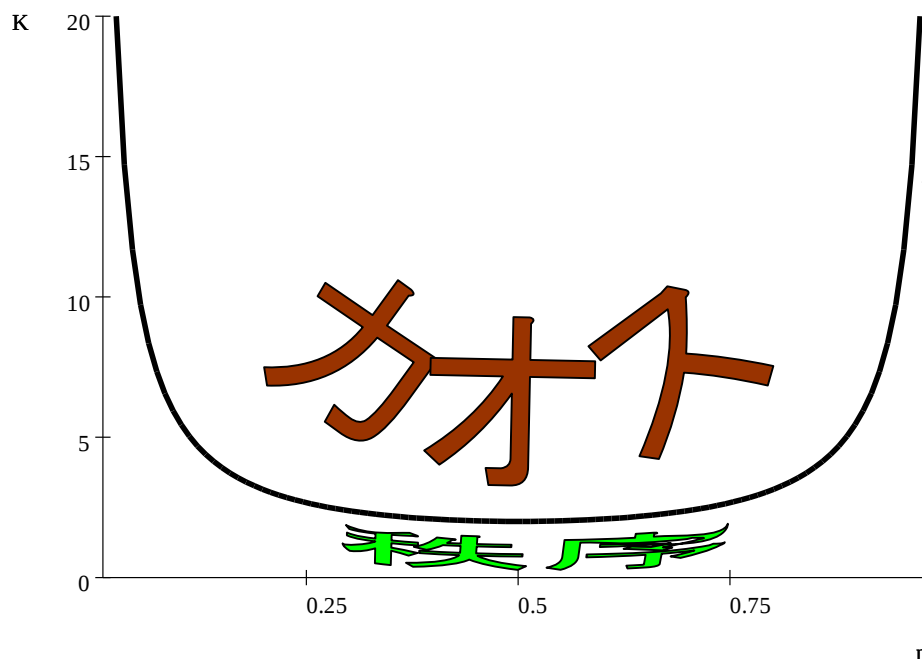
- 入次数の平均値

$$K = n^{-1} \sum_{i=1}^n k_i$$

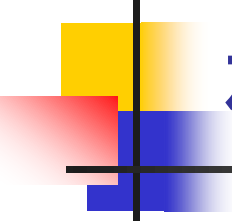
最近の実験

$$2Kp(1-p)=1$$

ネットワーク感
度の平均値



Shmulevich & Kauffman (2004) *Physical Review Letters*,
93(4): 048701



相転移について

- RBN は以下の項目の調整によって相転移を起こすことができる:
 - 隣接度 K
 - バイアス p
 - スケールフリーの指数 γ
 - Aldana & Cluzel (2003) *PNAS*, 100(15):8710-4.
 - 関数クラスの多様性
 - Shmulevich *et al.* (2003) *PNAS* 100(19):10734-9.

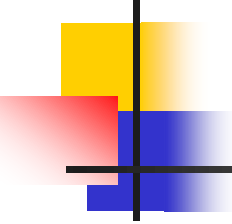
But カウフマンがこの計算を行った当時にはヒトゲノムの遺伝子が10万程度と考えられていた。しかし現時点ではヒトのゲノムがおよそ25000個の遺伝子しか含まないとされている。そのため、カウフマンのモデルに従えばヒトの細胞型の数はおよそ158だとなってしまう！！

これまでに実際に特定されているヒトの細胞型の数はおよそ256

しかし、 $256 = 2^8$ は平方根が約300なので、約300ステップくらいを過ぎるとシステムがほんの300かそこらの長さのアトラクタに落ち着く。

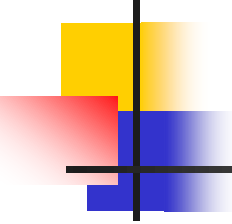
これは偶然の一致か？

カウフマンの発言：「だいたい300かそこらの異なるヒトの細胞型があるだろう」



秩序の起源

- K=2のRBNが複雑な振る舞いを示したが、そこには自然選択や進化の考えがまったく関係しない
- つまり、ネットワークの構造が十分複雑になれば、つまり他のノードを制御するノードの数が十分に多くなれば、複雑で「自己組織化」する振る舞いが創発的に生じる
- 生物は複雑化へ向かう本来的な傾向をもち、自然選択の作用する可能性を制限する
 - 宇宙のエントロピー増大の法則と同じレベルの、「**熱力学の第4の法則**」



この結論はどのくらい信頼できるのか？

- カウフマンの論文は、Richard Dawkinsのような極端なネオダーウィニズムに反対する、重要な「思想的な」位置をしめている。
- Richard Dawkins: **ネオダーウィニズム**
 - 「すべての生物の現象は進化で説明できる」
- カウフマンの主張**: 何が可能かについての本質的な制約がある。進化はこれらの制約ないで**単に**選択するにすぎない。.

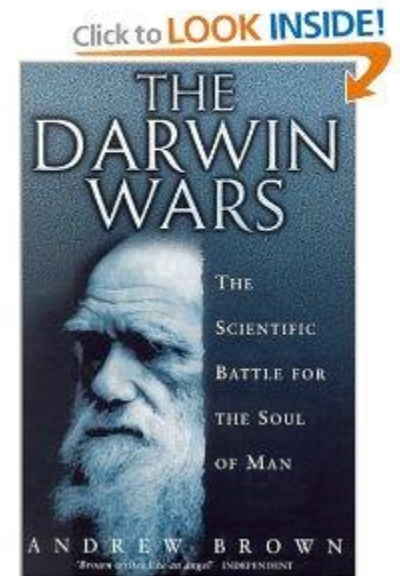
別の見方

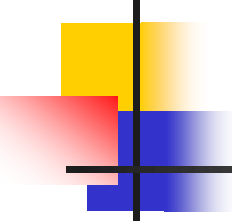
John Maynard Smith による発言:

この結果は健全か、あるいは、

(a) 事実の裏付けのない科学 "Fact-free science"

(b) "Absolute fucking crap. But crap with good PR."
(Andrew Brown "The Darwin Wars" Simon and Schuster 1999)





RBNの問題点

1. 実際の遺伝子の発現には強度が関係するが、RBNは各ノードが2状態しかとらない
2. すべてのノードについて調節するノード数が同じ
3. 同時にノードの状態を同期して更新する
4. ノイズへの影響がRBNでは大きい、実際の遺伝子ネットワークはそうではない