

# 랜덤 불리언 네트워크 모델을 이용한 되먹임 루프가 네트워크 강건성에 미치는 영향

## (The Effects of Feedback Loops on the Network Robustness by using a Random Boolean Network Model)

권 영 근 <sup>\*</sup>  
(Yung-Keun Kwon)

**요약** 생체네트워크는 여러 종류의 환경 변화에 매우 강건하다고 알려져 있지만 그 메커니즘은 아직 밝혀지지 않고 있다. 본 논문에서는 랜덤 네트워크에 비해 생체네트워크에 되먹임 루프가 매우 많이 존재한다는 구조적 특징을 발견하고 그것이 네트워크의 강건성에 어떤 영향을 미치는지를 살펴보았다. 이를 위해 불리언 네트워크 모델을 이용하여 네트워크 강건성을 적절하게 측정하는 방법을 정의하고 많은 불리언 네트워크에 대해서 시뮬레이션하였다. 그 결과, 불리언 네트워크에서 되먹임 루프의 개수가 증가하면 고정점 끌개의 개수는 거의 변화가 없지만 유한순환 끌개의 개수는 크게 줄어든다는 사실을 밝혔다. 또한, 되먹임 루프의 개수가 증가함에 따라 고정점 끌개로 수렴하는 거대한 끌개 영역이 생성됨을 보였다. 이러한 사실들은 매우 많은 수의 되먹임 루프가 네트워크의 강건성을 높이는 데 중요한 요인임을 설명한다.

**키워드**: 강건성, 불리언 네트워크, 되먹임 루프, 고정점 끌개, 유한순환 끌개

**Abstract** It is well known that many biological networks are very robust against various types of perturbations, but we still do not know the mechanism of robustness. In this paper, we find that there exist a number of feedback loops in a real biological network compared to randomly generated networks. Moreover, we investigate how the topological property affects network robustness. To this end, we properly define the notion of robustness based on a Boolean network model. Through extensive simulations, we show that the Boolean networks create a nearly constant number of fixed-point attractors, while they create a smaller number of limit-cycle attractors as they contain a larger number of feedback loops. In addition, we elucidate that a considerably large basin of a fixed-point attractor is generated in the networks with a large number of feedback loops. All these results imply that the existence of a large number of feedback loops in biological networks can be a critical factor for their robust behaviors.

**Key words**: Robustness, Boolean networks, feedback loops, fixed-point attractors, limit-cycle attractors

## 1. 서론

최근 연결도(connectivity), 클러스터링계수(clustering

coefficient), 최소경로길이(shortest path length)와 같은 개념들의 제안을 통해 생체네트워크(biological networks)의 구조적 특성에 관한 다수의 연구들이 진행되어 왔으며, 이를 통해 생체네트워크의 설계 원리(design principle)에 대한 새로운 통찰을 보여주는 데 성공하고 있다. 대표적인 연구 결과를 살펴보면, 많은 생체네트워크는 정점(node)에 관한 연결도의 분포가 멱급수 분포를 보이는 무척도(scale-free) 특성을 가지고 있으며 그 중 소수의 연결도가 높은 허브(hub) 정점들이 네트워크 구조의 연결성을 유지하는 데 중요한 역할을 함을 보였다[1]. 또한, 단백질 상호작용 네트워크(protein-protein interaction network)에서 연결도가 높은 정점들은 상대

\* 이 논문은 2008년 울산대학교 연구비에 의하여 연구되었음

<sup>†</sup> 정 회 원 : 울산대학교 컴퓨터정보통신공학부 교수  
kwonyk@ulsan.ac.kr  
논문접수 : 2009년 8월 17일  
심사완료 : 2010년 4월 2일

Copyright©2010 한국정보과학회: 개인 목적이나 교육 목적의 경우, 이 저작물의 전체 또는 일부에 대한 복사본 혹은 디지털 사본의 제작을 허가합니다. 이 때, 사본은 상업적 수단으로 사용할 수 없으며 첫 페이지에 본 문구와 출처를 반드시 명시해야 합니다. 이 외의 목적으로 복제, 배포, 출판, 전송 등 모든 유형의 사용행위를 하는 경우에 대하여는 사전에 허가를 얻고 비용을 지불해야 합니다.

적으로 큰 클러스터링계수 값과 작은 최소경로길이 값을 가지며 이들은 기능적으로 더 중요하고(essential) 느리게 진화할 가능성이 높음을 보였다[2,3].

한편, 생체네트워크는 다양한 동역학적 특징을 유발하는 것으로 알려져 있다. 특히, 내부 혹은 외부의 환경 변화에 본래의 기능을 잘 유지하는 특징인 강건성(robustness)이 여러 생체네트워크에서 관측되고 있다. 예를 들면, 대장균이 물질 농도의 변화에도 불구하고 주화성(chemotaxis)을 잘 유지한다든지 초파리가 초기 상태나 단백질 상호작용의 세기의 변화에도 체절극성(segmental polarity)을 잘 유지한다는 사실이 보고되어 왔다. 이러한 강건성은 안정적으로 생체 활동을 지속하게 한다는 점에서 그 메커니즘을 밝히는 일은 매우 중요하다. 그러나, 생체네트워크의 구조적 특성에 대해서는 많은 연구가 있어 왔지만 네트워크의 구조적 특성에 의해 발생하는 동역학적 특성, 특히 강건성에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다.

본 논문에서는 생체네트워크의 강건성에 영향을 미치는 구조적 특성에 대해 살펴보고자 한다. 특히, 생체네트워크에서 흔하게 존재하는 되먹임 루프(feedback loop) 구조를 주목하는데 이는 강건성 측면에서 되먹임 루프의 다양한 역할이 여러 문헌에서 보고되어 왔기 때문이다. 예를 들면, MDM2와 p53 단백질 사이에 존재하는 음성 되먹임 루프(negative feedback loop)는 어떤 DNA 손상에 대해서도 적절한 p53의 발현량을 유지하는 데 중요한 역할을 수행함이 밝혀졌다[4]. 또한, 세포주기(cell cycle) 현상 역시 세포 내 되먹임 루프를 통해 외부 환경 변화에 대해 적절한 수준에서 잘 유지됨이 밝혀졌다[5]. 하지만 이러한 연구결과들은 개별적인 되먹임 루프의 기능에 대한 것이며 많은 되먹임 루프가 존재하는 큰 네트워크의 강건성 측면에서는 다뤄지고 있지 않다. 실제 세포는 매우 많은 되먹임 루프가 복잡하게 얽혀 있다는 점을 고려할 때 후자에 대한 연구는 매우 중요하다. 최근 수학적 네트워크 모델링과 컴퓨터 시뮬레이션 분석을 통해 많은 되먹임 루프가 복잡하게 얽힌 네트워크의 강건성에 대한 연구가 시도되고 있으며, 특히 미분방정식과 같은 연속값(continuous-valued) 변수 기반의 네트워크 모델링 방법이 주로 활용되고 있다. 예를 들면, Kwon과 Cho의 연구[6]에서 그러한 모델링 방법을 활용하여 네트워크의 강건성이 변이가 발생하는 유전자의 위상적 위치에 따라 급격하게 파괴될 수 있음을 보였다. 하지만, 일반적으로 연속값 변수 기반의 네트워크 모델링 방법은 계산복잡도로 인해 모든 네트워크 초기 상태와 변이의 상황을 고려하는 것이 불가능하며 제한된 네트워크 동역학을 관찰할 수 밖에 없다는 한계점을 가진다. 이에 본 논문에서는 그러한 한계

를 극복하기 위해 이산값(discrete-valued) 변수 기반 네트워크 모델링의 대표적인 형태인 랜덤 불리언 네트워크(random Boolean network) 모델[7,8]을 적용하여, 모든 가능한 네트워크 상태가 고려된 강건성의 개념을 정의하였다. 이를 통해 본 논문에서는 다수의 되먹임 루프의 존재가 네트워크 강건성에 어떤 영향을 미치는 지를 밝히고자 하였다.

본 논문은 다음과 같이 구성된다. 2장에서는 랜덤 불리언 네트워크 모델을 소개하고 이를 바탕으로 강건성을 측정하는 방법에 대해서 설명한다. 3장에서는 실제 생체네트워크에 얼마나 많은 되먹임 루프들이 존재하는지를 살펴본다. 4장에서는 랜덤 불리언 네트워크 모델을 통해 되먹임 루프와 네트워크 강건성의 관계에 대한 시뮬레이션 및 결과 분석을 하고, 5장에서 결론을 맺는다.

## 2. 사전 정의

### 2.1 랜덤 불리언 네트워크

불리언 네트워크는 방향성 그래프(directed graph)  $G(V,A)$ 로 표현되며 이 때  $V$ 와  $A$ 는 불리언 변수들의 집합과 그들 사이의 조절 관계의 집합을 각각 의미한다. 즉,  $v \in V$ 는 1 또는 0의 값을 가지며 해당 유전자(혹은 단백질)가 발현 또는 비발현되어 있는 상태를 각각 표현한다. 한편 방향성 간선  $(v_i, v_j) \in A$ 는  $v_i$  유전자로부터  $v_j$  유전자로의 양(positive) 또는 음(negative)의 작용을 표현하고 이는 각각 활성화(activation) 및 억제(inhibition) 작용을 나타낸다. 어떤 시각  $t+1$ 에서  $v_i$ 의 값은  $v_i$ 로 향하는 간선을 가지고 있는  $k_i$ 개의 다른 변수들  $(v_{i_1}, v_{i_2}, \dots, v_{i_{k_i}})$ 의 시각  $t$ 에서의 값에 의해 결정된다. 즉,  $v_i$ 의 갱신을 위한 불리언 함수  $f_i: \{0,1\}^{k_i} \rightarrow \{0,1\}$ 가 존재하여  $v_i(t+1) = f_i(v_{i_1}(t), v_{i_2}(t), \dots, v_{i_{k_i}}(t))$ 와 같이 표현될 수 있으며, 모든 변수는 동시에 갱신된다고 가정한다. 본 논문에서는 각 변수에 대한 갱신 함수로서 논리곱(logical conjunction)과 논리합(logical disjunction) 중에서 임의로 선택하도록 한다. 한편, 본 논문의 실험에서 지칭하는 랜덤 불리언 네트워크 모델은 두 양의 정수  $N$ 과  $E$ 가 주어졌을 때  $|V|=N$ 과  $|A|=E$ 를 만족하는 임의의 불리언 네트워크의 생성을 뜻한다. 즉,  $V = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$ 일 때, 모든 방향성 간선  $(v_{i_1}, v_{i_2})$  ( $i = 1, 2, \dots, E$ )에 대해서  $v_{i_1}$ 와  $v_{i_2}$ 가  $V$  중에서 임의(uniformly random)로 선택됨으로써 구현될 수 있다.

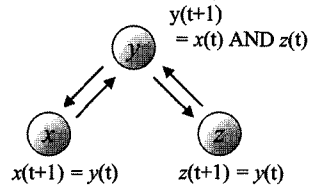
불리언 네트워크에서 네트워크의 상태(state)는 불리언 변수 값들의 벡터로 표현된다. 만약, 네트워크가  $N(=|V|)$ 개의 불리언 변수들로 구성되어 있다면  $2^N$ 개

의 상태가 존재한다. 각 상태는 갱신 함수에 의해 다음 시각에 다른 상태로 전이하게 된다. 따라서, 모든 상태의 전이를 표현하는 상태전이 네트워킹을 고려할 수 있다. 상태전이 네트워킹에서 상태전이 궤적(trajectory)을 조사하면 각 상태에서 출발하여 고정점 끌개(fixed-point attractor) 혹은 유한순환 끌개(limit-cycle attractor)로 반드시 수렴하게 됨을 알 수 있다. 그림 1은 불리언 네트워킹 모델을 이용한 동역학 분석 예를 나타낸다. 이 예제에서  $x, y, z$  세 불리언 변수로 구성된 불리언 네트워킹을 고려하며 각각의 갱신 함수는 그림 1(a)와 같다. 이 때 모두 8개의 네트워킹 상태가 정의되며 상태전이 네트워킹은 그림 1(b)와 같이 생성됨을 알 수 있다(정점 안의 세 자리 값은 각각  $x, y, z$ 의 값을 의미한다). 이를 바탕으로 주어진 불리언 네트워킹에 대한 기본적인 동역학을 분석할 수 있다(그림 1(c)). 먼저, '000'과 '111' 두 개의 고정점 끌개와 '010'과 '101'로 구성된 유한순환 끌개 한 개가 존재함을 알 수 있다(고정점 끌개의 개수와 유한순환 끌개의 개수를 각각  $\alpha_p$  및  $\alpha_c$ 로 표기한다). 또한 각 끌개에 대해 상대적인 영역(relative basin)의 크기를 조사할 수 있는데, '000' 고정점 끌개의 경우 모두 3개의 상태가 수렴하므로 그 끌개의 영역의 크기는  $\frac{3}{8}$ 이다. 이와 같은 식으로 최대 고정점 끌개 영역의 크기( $\beta_p$ ), 최대 유한순환 끌개 영역의 크기( $\beta_c$ ), 전체 유한순환 끌개 영역의 크기( $\gamma_c$ ) 등을 그림 1(c)와 같이 확인할 수 있다.

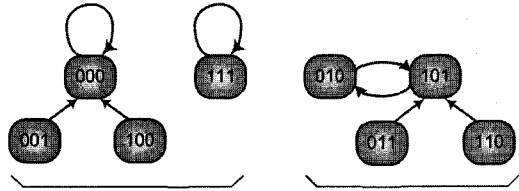
끌개에 관한 동역학 분석이 중요한 이유는 그러한 끌개가 생체네트워킹의 다중안정성(multi-stability), 항상성(homeostasis), 진동성(oscillation) 등의 동역학 성질을 표현하는 개념으로 볼 수 있기 때문이다. 특히, 다양한 환경 변화(perturbation)에도 수렴하는 끌개의 유지 여부는 생체네트워킹의 강건성을 의미한다고 할 수 있다. 본 논문에서는 다양한 환경 변화 중 초기 상태의 변화에 초점을 맞추는데, 이에 따라 강건성을 다음과 같은 방식으로 수치화할 수 있다. 먼저 네트워킹  $G(V, A)$ 가 주어졌을 때, 전체 네트워킹 상태들의 집합  $S(G)$ 에 대해 상태 쌍의 부분 집합  $S \subseteq S(G) \times S(G)$ 를 다음과 같이 정의한다.

$$S = \{(s, s') \mid d(s, s') = 1 \text{ and } s, s' \in S(G)\}.$$

이 때,  $d(s, s')$ 는 해밍 거리(Hamming distance)를 뜻한다. 그러면, 두 상태  $s, s'$ 에서 서로 다른 값을 가진 비트에 대응하는 불리언 변수가 초기 상태가 변이된 유전자(perturbed gene)를 의미하게 되며, 집합  $S$ 는 모두  $|V| \cdot |V| - 1$ 개의 상태 쌍들이 포함된다. 따라서, 초기 상태 변이에 대한 네트워킹 강건성은



(a) 불리언 네트워킹 예



(b) 생성된 상태전이 네트워킹

고정점 끌개의 개수 ( $\alpha_p$ )	2
유한순환 끌개의 개수 ( $\alpha_c$ )	1
최대 고정점 끌개 영역의 크기 ( $\beta_p$ )	3/8
최대 유한순환 끌개 영역의 크기 ( $\beta_c$ )	4/8
전체 유한순환 끌개 영역의 크기 ( $\gamma_c$ )	4/8

(c) 동역학 분석 결과

그림 1 불리언 네트워킹을 이용한 동역학 분석 예

$$\frac{|\{(s, s') \mid (s, s') \in S \text{ and } A(s) = A(s')\}|}{|S|}$$

와 같이 정의될 수 있으며 여기에서  $A(s)$ 는 상태  $s$ 가 수렴하게 되는 끌개를 나타낸다. 즉, 네트워킹의 강건성은 초기 상태의 변이에도 불구하고 수렴하는 끌개가 유지되는 정도를 나타낸다.

### 2.2 되먹임 루프의 정의

되먹임 루프는 방향성 그래프의 경로(path) 중에서 출발 정점과 도착 정점이 동일하면서 중간 정점을 중복 방문하지 않는 단순 사이클(simple cycle)을 말한다. 즉, 방향 그래프  $G(V, A)$ 가 주어졌을 때,  $i = 1, 2, \dots, L$ 에 대해서  $(v_{i-1}, v_i) \in A$ 이고  $v_0 = v_L$ 이며  $j \neq k$  ( $j, k \in \{0, 1, \dots, L-1\}$ ) ( $j, k \in \{0, 1, \dots, L-1\}$ )에 대해  $v_j \neq v_k$ 를 만족할 때  $v_0 \rightarrow v_1 \rightarrow \dots \rightarrow v_L$ 를 길이가  $L$ 인 되먹임 루프라고 한다.

### 3. 생체네트워킹과 되먹임 루프

신호전달 네트워킹(signaling pathway network), 유전자조절 네트워킹(gene regulatory network), 대사 네트워킹(metabolic network) 등 다양한 생체네트워킹에서 개별적으로 되먹임 루프가 발견되어 왔고 이의 생물학적 기능에 대한 연구가 진행되어 왔다. 예를 들면, 중

첩된 두 개의 양성 되먹임 루프가 포함된 생체네트워크는 안정적인 세포의 분화를 유도하거나[9] 양성 되먹임 루프와 음성 되먹임 루프 하나씩 결합된 경우에는 외부 신호의 잡음을 제거할 수 있음을 보이기도 하였다[10]. 그러나, 실제 생체네트워크는 수많은 되먹임 루프가 복잡하게 얽혀져 있으므로 개별적인 되먹임 루프의 분석만으로는 전체 네트워크의 동역학을 이해하는 데 한계가 있다. 그림 2는 인간세포의 신호전달 네트워크와 그 네트워크에서 발견되는 되먹임 루프의 개수를 보여준다. 이 신호전달 네트워크는 1233개의 정점과 2986개의 간선으로 구성되어 있으며 지금까지 알려진 가장 큰 생체네트워크 중 하나이다[11]. 모든 되먹임 루프를 구하는 것은 어렵기 때문에 여기에서는 길이가 9이하인 되먹임 루프만을 고려하였다. 그림 2(a)에서 보듯이 554개의 유전자 정점은 어떤 되먹임 루프와도 연결되어 있지 않은 반면에 나머지 679개의 유전자 정점은 적어도 하나의 되먹임 루프와 연결되어 있음을 알 수 있다. 그림 2(b)는 그림 2(a)의 네트워크에서 길이에 따른 되먹임 루프의 개수(그림에서 실선으로 표현)와 랜덤 네트워크에서 기대되는 되먹임 루프의 개수(그림에서 점선으로 표현)를 비교하여 보여준다. 랜덤 네트워크에서의 되먹임 루프 기대 개수는 다음과 같이 구할 수 있다. 그림 2(a)의 네트워크에서 정점의 개수가  $N=1634$ , 간선의 개수가  $E=2986$ 이므로, 동일한 개수의 정점이 존재하고 임의의 두 정점 사이에 간선이 존재할 확률이  $p = \frac{E}{N(N-1)}$ 인 랜덤 네트워크를 고려한다. 이 때, 길이가  $l$ 인 되먹임 루프의 기대 개수는 다음 식과 같이 구할 수 있다.

$$p^l \frac{N!}{(N-l)! l}$$

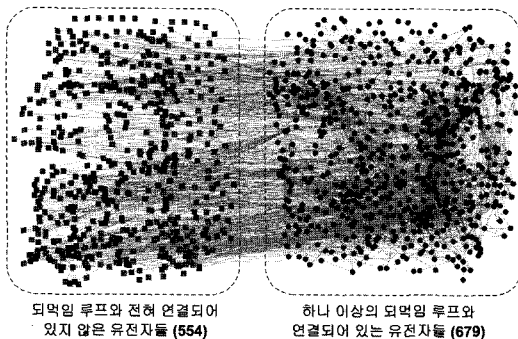
인간세포의 신호전달 네트워크에는 랜덤 네트워크에 비해 아주 많은 되먹임 루프가 포함되어 있음을 알 수 있으며, 특히 길이가 늘어남에 따라 그 격차는 더욱 커

집을 알 수 있다. 이처럼 무수히 많이 존재하는 되먹임 루프는 생체네트워크의 매우 중요한 특징이 될 수 있다.

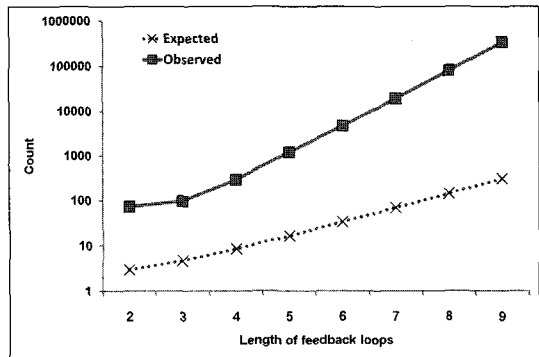
#### 4. 실험 결과

되먹임 루프가 다수 존재함으로 인해 네트워크의 동역학에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위해 2.1절에서 살펴본 불리언 네트워크 모델을 활용하였다.

먼저, 되먹임 루프의 개수와 네트워크 강건성 사이의 관계를 조사하였다(그림 3). 이를 위해 정점의 개수( $N$ )가 14, 간선의 개수( $E$ )가 18이고 되먹임 루프의 개수를 2부터 9까지 변화시키면서 각각 500개의 불리언 네트워크(총 4000개)를 임의로 생성하였다. 그리고, 각각의 간선에 대해 양 또는 음의 작용을 임의로 정의하게 되는데 양의 작용으로 정의할 확률( $r$ )을 0.7로 하였다. 그림 3(a)는 그렇게 생성된 불리언 네트워크 그룹들에 대해서 강건성의 평균값과 95% 신뢰구간을 나타낸 그래프이며, 그 중 점선의 직선은 8개 강건성의 평균값들에 대해 선형회귀분석을 통해 구한 것이다. 그 그림에서 보이듯이, 되먹임 루프의 개수와 네트워크 강건성 사이에는 뚜렷한 양의 상관관계가 있음을 알 수 있다. 즉, 되먹임 루프가 많을수록 네트워크는 원래의 끝개를 유지시키는 경향이 강함을 뜻한다. 이러한 결과는 네트워크 성장 모델에서 되먹임 루프에 친화적인 방향으로 네트워크가 성장하면 더욱 강건해질 수 있음을 보였던 이전의 결과와 잘 일치한다[12]. 우리는 이러한 결과가 간선의 개수( $E$ )나 양성 간선이 생성될 확률( $r$ )에 의존적인지 아닌지를 확인하기 위하여  $E$ 를 18부터 22까지 변화시키고,  $r$ 을 0.3부터 0.7까지 변화시키면서 위와 같은 반복 실험을 하였다(각각의 구체적인 결과는 부록 1에서 확인할 수 있다). 그림 3(b)와 (c)는 각각  $E$ 와  $r$ 의 변화에 따라 그림 3(a)에서 설명한 선형회귀식의 기울기(slope)와 절편(intercept)의 값의 변화를 나타낸다. 그리고, 그림

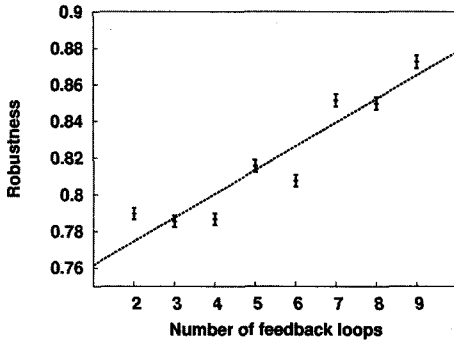


(a) 신호전달 네트워크

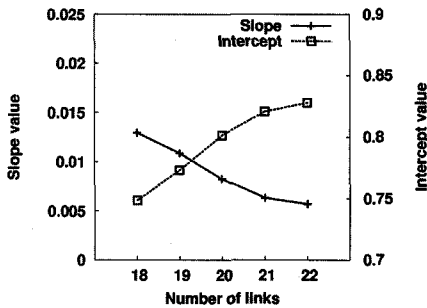


(b) 되먹임 루프의 개수

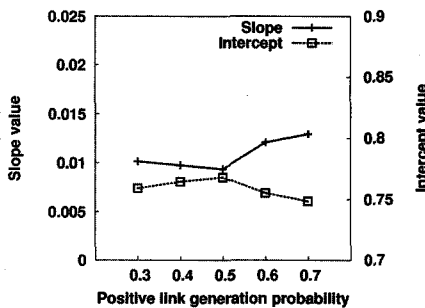
그림 2 실제 생체네트워크에 무수히 존재하는 되먹임 루프들



(a)  $E=18, r=0.7$ 인 블리언 네트워크의 결과



(b) 간선 개수( $E$ )와의 영향 관계



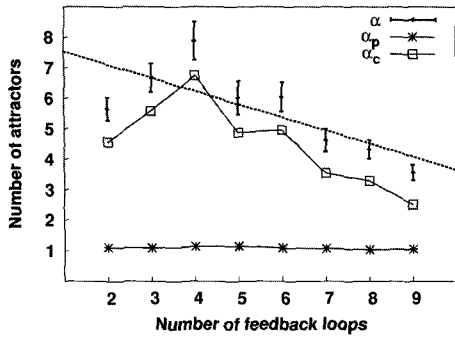
(c) 양성 간선 생성 확률( $r$ )과의 영향 관계

그림 3 되먹임 루프의 개수와 네트워크 강건성과의 관계

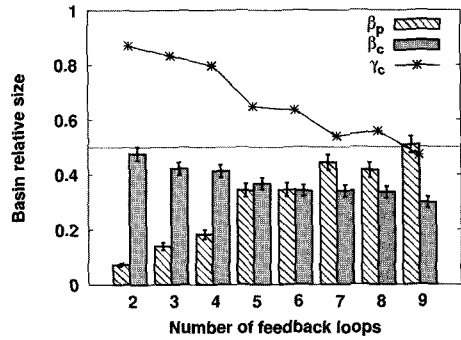
3(b)에서  $r$ 은 0.7로, 그림 3(c)에서  $E$ 는 18로 고정되었다. 먼저, 기울기와 절편의 값이 항상 양수임을 알 수 있는데 이는  $E$  또는  $r$  값의 변화에도 불구하고 되먹임 루프의 개수와 네트워크 강건성 사이에는 항상 양의 상관관계가 있음을 말해주고 있다. 또한  $E$  값이 증가함에 따라 기울기는 감소하고 절편은 증가함을 볼 수 있는데, 이는 네트워크의 간선의 개수가 증가하면 네트워크의 강건성이 증가함을 말한다. 이러한 결과는 간선의 개수가 증가함에 따라 갱신 블리언 함수의 출력값의 편중도(bias)가 지수적으로 커지게 되고 그러면 각 변수들의 값이 변하게 될 확률이 급격히 줄어들기 때문인 것으로

보이며, 기존의 출력값의 편중도와 카오스적인 네트워크 상태 변화 관계에 대한 선행연구 결과와도 잘 일치한다 [13]. 그림 3(c)에서는  $r$ 이 0.5일 때 기울기가 가장 작고 절편이 가장 큼을 알 수 있는데, 이는 간선의 부호가 양 또는 음으로 편중되어 있지 않을 때 가장 네트워크가 강건함을 뜻한다. 특히, 갱신 블리언 함수의 출력값의 편중도가 동일한 상황에서 간선 부호의 분포에 따라 네트워크의 동역학이 영향을 받는다는 사실은 매우 흥미로운 점이다. 그림 2에서 살펴본 생체네트워크에서 양성 간선과 음성 간선의 개수가 각각 2324개와 662개로써 상당히편중되어 있으며 이는 실제 생체네트워크가 매우 높은 강건성을 가지게 하는 한 요인임을 예상할 수 있다.

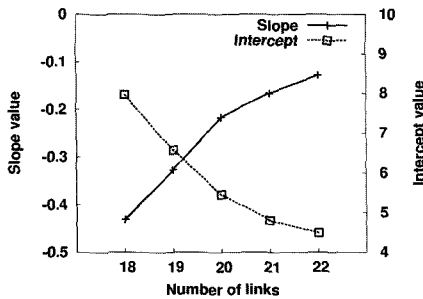
되먹임 루프가 네트워크 강건성에 미치는 영향을 더 자세히 살펴보기 위하여 끝개 개수의 변화에 대하여 살펴해보았다. 이를 위해 그림 3에서와 같은 방식으로 4000개의 랜덤 블리언 네트워크를 생성하였다. 그림 4(a)는 되먹임 루프의 개수에 따라 전체 끝개의 개수( $\alpha$ )의 평균값과 표준편차, 고정점 끝개 개수( $\alpha_p$ )의 평균값, 유한순환 끝개 개수( $\alpha_c$ )의 평균값 등이 어떻게 변화하는지를 나타낸다. 또한, 그림에서 점선의 직선은 8개의  $\alpha$  평균값들에 대해 선형회귀분석을 통해 구한 것이다. 되먹임 루프의 개수와 전체 끝개 개수 사이에는 음의 상관관계가 있음을 알 수 있다. 즉, 되먹임 루프가 많은 네트워크들은 비교적 적은 수의 끝개가 생성되는데 이는 네트워크의 강건성을 높게 된다(2.1절의 강건성 정의 참조). 더욱 흥미로운 점은 유한순환 끝개의 개수는 줄어드는 반면 고정점 끝개는 평균 1개 내외로 거의 변동이 없다는 것이다. Kwon 등의 선행연구[14]에 따르면 음성 되먹임 루프(홀수 개의 음성 간선을 포함하는 되먹임 루프)의 개수가 양성 되먹임 루프(짝수 개의 음성 간선을 포함하는 되먹임 루프)의 개수보다 많아지면 고정점 끝개의 수가 감소한다는 사실을 밝혔다. 본 논문의 실험에서는 기존의 연구에서 더 나아가 양성 되먹임 루프와 음성 되먹임 루프의 개수가 거의 같은 상황에서, 전체 되먹임 루프의 개수가 증가하면 고정점 끝개의 개수는 영향을 받지 않지만 유한순환 끝개의 개수는 크게 영향을 받음을 알 수 있다. 추가적으로, 이러한 관찰 결과가 간선의 개수( $E$ )나 양성 간선이 생성될 확률( $r$ )에 의존적인 결과인지 아닌지를 확인하기 위하여  $E$ 를 18부터 22까지 변화시키고,  $r$ 을 0.3부터 0.7까지 변화시키면서 반복 실험을 하였다(각각의 구체적인 결과는 부록 2에서 확인할 수 있다). 그림 4(b)와 (c)는 각각  $E$ 와  $r$ 의 변화에 따라  $\alpha$  평균값에 대한 선형회귀식의 기울기와 절편의 값의 변화를 나타낸다. 또한, 그림 4(b)에서



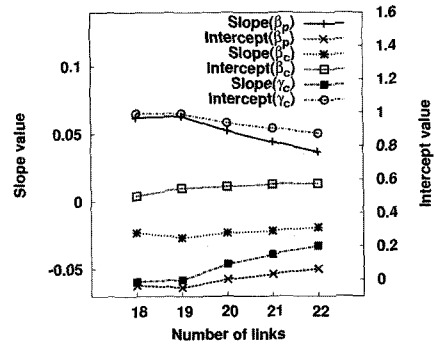
(a)  $E=18, r=0.7$ 인 불리언 네트워크의 결과



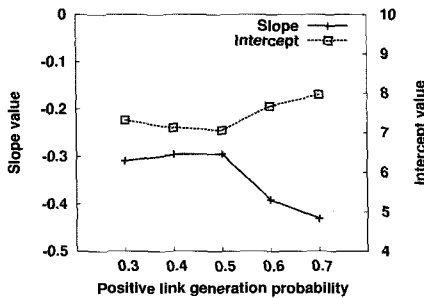
(a)  $E=18, r=0.7$ 인 불리언 네트워크의 결과



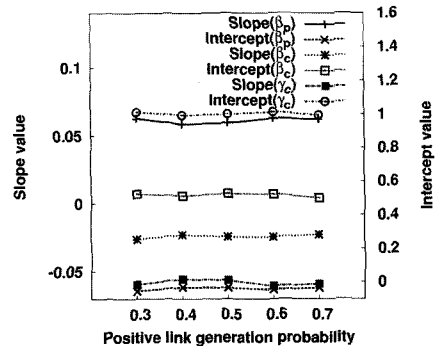
(b) 간선 개수( $E$ )와의 영향 관계



(b) 간선 개수( $E$ )와의 영향 관계



(c) 양성 간선 생성 확률( $r$ )과의 영향 관계



(c) 양성 간선 생성 확률( $r$ )과의 영향 관계

그림 4 되먹임 루프의 개수와 네트워크 끝개 개수와의 관계

$r$ 은 0.7로, 그림 4(c)에서  $E$ 는 18로 고정되었다. 먼저, 모든 경우에 대해서 기울기는 음수, 절편은 양수임을 알 수 있는데 이는  $E$  또는  $r$  값의 변화에도 불구하고 되먹임 루프의 개수와 전체 끝개 개수 사이에는 항상 음의 상관관계가 있음을 뜻한다. 또한  $E$  값이 증가함에 따라 기울기는 증가하고 절편은 감소함을 볼 수 있는데, 이는 네트워크의 간선의 개수가 증가할 때 전체 끝개의 개수가 감소함을 나타내며, 그림 3(b)에서의 결과와 잘 일치한다. 그림 4(c)에서는  $r$ 이 0.5일 때 기울기가 가장 크고 절편이 가장 작음을 알 수 있는데, 이는 간선의 부호가 편중되어 있지 않을 때 가장 끝개의 개수가 적음을 말하며 그림 3(c)의 결과와 역시 잘 일치한다.

그림 5 되먹임 루프의 개수와 네트워크 끝개 영역과의 관계

끝개의 개수 뿐만 아니라 끝개 영역의 크기 역시 네트워크 강건성에 영향을 미치는 중요한 요소이다. 이를 위해 앞의 실험과 같은 방식으로 4000개의 랜덤 불리언 네트워크를 생성하였다. 그림 5(a)는 되먹임 루프의 개수에 따라 최대 고정점 끝개 영역의 크기( $\beta_p$ )의 평균값과 표준편차, 최대 유한순환 끝개 영역의 크기( $\beta_c$ )의 평균값과 표준편차, 전체 유한순환 끝개 영역의 크기( $\gamma_c$ )의 평균값 등이 어떻게 변화하는지를 나타낸다. 그 그림

에서 보듯이, 우선 되먹임 루프의 개수가 증가함에 따라  $\beta_c$ 가 감소하는 것을 알 수 있는데, 이는 그림 4(a)에서 유한순환 끝개의 개수가 감소하는 것과 관련있는 결과로 해석할 수 있다. 반면에, 그림 4(a)에서 고정점 끝개의 개수는 되먹임 루프의 개수와 상관없이 일정하였는데 그림 5(a)에서의 결과에 따르면 그러한 고정점 끝개들 중 가장 큰 영역은 크게 증가하는 것을 알 수 있다. 즉, 되먹임 루프가 많은 네트워크에서 고정점 끝개는 몇 개 되지 않지만 그 영역은 매우 큰 거대 끝개가 생성된다. 이러한 거대 끝개의 생성은 생체네트워크의 강건성을 향상시키는 데 중요한 역할을 할 수 있으며 실제로 출아 효소의 세포 주기 조절 네트워크의 동역학에서 이러한 거대 끝개의 현상이 관찰되었다[15]. 거대 고정점 끝개의 발생 현상은  $\gamma_c$ 의 변화에도 영향을 미침을 알 수 있다. 되먹임 루프가 많아지면 고정점 끝개의 개수가 감소하므로 그림 5(a)에서 보듯이  $\gamma_c$  역시 감소하는 것은 자연스런 결과라 할 수 있다. 하지만, 거대 고정점 끝개의 영향으로 그 감소폭이 매우 크며 되먹임 루프가 9개일 때는 0.5보다도 작음을 알 수 있다. 이러한 결과들이 간선의 개수( $E$ )나 양성 간선이 생성될 확률( $r$ )에 의존적인 결과인지 아닌지를 확인하기 위하여 앞서 실험들과 마찬가지로  $E$ 를 18부터 22까지,  $r$ 을 0.3부터 0.7까지 각각 변화시키면서 반복 실험을 하였으며 각각의 구체적인 결과는 부록 3에서 확인할 수 있다. 그림 5(b)와 (c)는 각각  $E$ 와  $r$ 의 변화에 따라  $\beta_p$ ,  $\beta_c$ ,  $\gamma_c$  평균값에 대한 선형회귀식의 기울기와 절편의 값의 변화를 나타낸다. 또한, 그림 5(b)에서  $r$ 은 0.7로, 그림 5(c)에서  $E$ 는 18로 고정되었다. 우리는  $E$ 나  $r$ 의 값과 거의 상관없이 그림 5(a)에서의 결과가 일관성이 있음을 확인할 수 있다.

## 5. 결론

본 논문에서 실제 생체네트워크 내에 매우 많은 되먹임 루프가 존재한다는 특징을 발견하고, 불리언 네트워크 모델을 활용하여 것처럼 되먹임 루프가 많은 네트워크가 어떤 동역학 특징을 갖는지를 살펴보았다. 그 결과, 다수의 되먹임 루프는 네트워크를 강건하게 만든다는 사실을 밝혔으며 이러한 현상은 유한순환 끝개의 감소와 거대 고정점 끝개의 발생으로부터 기인한다는 점을 알게 되었다. 네트워크의 강건성은 세포의 성장이나 사멸 과정에서 중요한 특성이지만 아직 그것의 메커니즘은 잘 알려지지 않고 있다. 특히, 아직 오늘날의 기술로는 생물학적 실험을 통해 생체네트워크의 강건성을 정확하게 측정하는 것은 매우 어려운 일이다. 그러나, 앞으로 실험 기술의 발달로 생체네트워크의 강건성을

측정할 수 있게 될 경우, 본 연구 결과는 생체네트워크의 동역학 메커니즘을 규명하는 데 중요한 단초가 될 수 있을 것이다. 더 나아가 인공 세포 합성 분야에서도 강건성의 수준을 조절할 수 있는 방법 개발에 활용될 수 있을 것이다.

우리는 이 연구에서 정점의 개수가 14개인 네트워크에 대해서만 연구를 하였다. 실제 생체네트워크의 규모가 수백 내지 수천개의 정점인 점을 감안하면 작은 규모이기는 하지만, 총 상태의 개수는 정점의 개수에 지수적으로 증가한다는 점을 고려하면 계산 비용 측면에서 매우 큰 네트워크라고 할 수 있다. 따라서, 좀 더 생체네트워크의 동역학을 정밀하게 설명하기 위해서는 더욱 큰 네트워크의 동역학을 효과적으로 계산할 수 있는 방법에 대한 연구가 앞으로 필요할 것으로 전망된다.

## 참고 문헌

- [1] R. Albert, H. Jeong, A. L. Barabasi, "Error and attack tolerance of complex networks," *Nature*, vol.406, no.6794, pp.378-382, 2000.
- [2] A. L. Barabási, Z. N. Oltvai, "Network biology: understanding the cell's functional organization," *Nature Reviews Genetics*, vol.5, no.2, pp.101-113, 2004.
- [3] X. He, J. Zhang, "Why do hubs tend to be essential in protein networks?" *PLoS Genetics*, vol.2, no.6, pp.e88, 2006.
- [4] R. Lev Bar-Or, R. Maya, L. A. Segel, U. Alon, A. J. Levine, M. Oren, "Generation of oscillations by the p53-Mdm2 feedback loop: a theoretical and experimental study," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol.97, no.21, pp.11250-11255, 2000.
- [5] M. Morohashi, A. E. Winn, M. T. Borisuk, H. Bolouri, J. Doyle, H. Kitano, "Robustness as a measure of plausibility in models of biochemical networks," *Journal of Theoretical Biology*, vol.216, no.1, pp.19-30, 2002.
- [6] Y.-K. Kwon, K.-H. Cho, "Quantitative analysis of robustness and fragility in biological networks based on feedback dynamics," *Bioinformatics*, vol.24, no.7, pp.987-994, 2008.
- [7] S. A. Kauffman, *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. Oxford University Press, New York, 1993.
- [8] R. Thomas, D. Thieffry, and M. Kaufman, "Dynamical behaviour of biological regulatory networks-i. biological role of feedback loops and practical use of the concept of the loop-characteristic state," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol.57, no.2, pp.247-276, 1995.
- [9] O. Brandman, J. E. Ferrell Jr, R. Li, T. Meyer, "Interlinked fast and slow positive feedback loops

drive reliable cell decisions," *Science*, vol.310, no.5747, pp.496-498, 2005.

- [10] D. Kim, Y.-K. Kwon, K.-H. Cho, "Coupled positive and negative feedback circuits form an essential building block of cellular signaling pathways," *Bioessays*, vol.29, no.1, pp.85-90, 2007.
- [11] Q. Cui, Y. Ma, M. Jaramillo, H. Bari, A. Awan, S. Yang, S. Zhang, L. Liu, M. Lu, M. O'Connor-McCourt, E. O. Purisima, E. Wang, "A map of human cancer signaling," *Molecular Systems Biology*, vol.3, pp.152, 2007.
- [12] Y.-K. Kwon, K.-H. Cho, "Analysis of feedback loops and robustness in network evolution based on Boolean models," *BMC Bioinformatics*, vol.8, p.430, 2007.
- [13] B. Derrida, Y. Pomeau, "Random networks of automata: A simple annealed approximation," *Europhysics Letters*, vol.1, no.2, pp.45-49, 1986.
- [14] Y.-K. Kwon, K.-H. Cho, "Boolean dynamics of

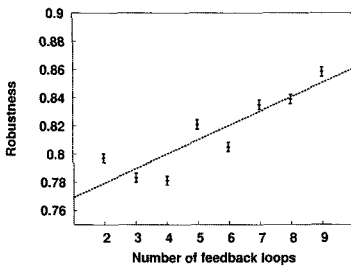
biological networks with multiple coupled feedback loops," *Biophysical Journal*, vol.92, no.8, pp.2975-2981, 2007.

- [15] F. Li, T. Long, Y. Lu, Q. Ouyang, C. Tang, "The yeast cell-cycle network is robustly designed," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol.101, no.14, pp.4781-4786, 2004.

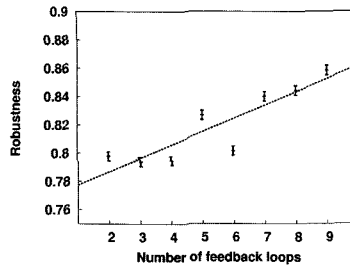


권영근

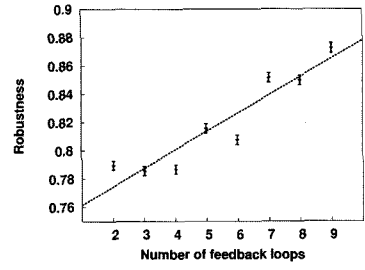
1999년 서울대학교 전산과학전공 학사  
 2001년 서울대학교 전기컴퓨터공학부 석사  
 2006년 서울대학교 전기컴퓨터공학부 박사  
 2006년~2007년 서울대학교 의과대학 의학연구원 선임연구원  
 2007년~2008년 KAIST바이오및뇌공학과 연구조교수  
 2008년~현재 울산대학교 조교수. 관심분야는 최적화 이론 및 실제, 시스템근사화, 시스템생물학, 금융시스템 공학



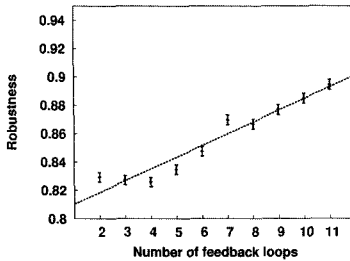
(a)  $E=18, r=0.3$



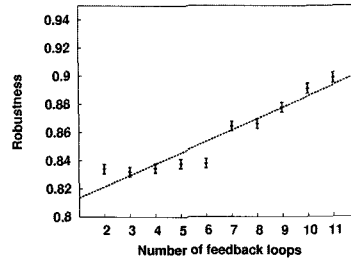
(b)  $E=18, r=0.5$



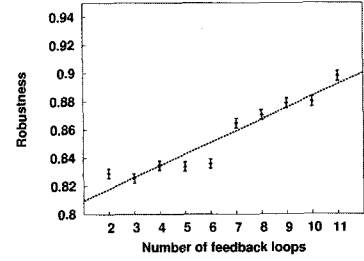
(c)  $E=18, r=0.7$



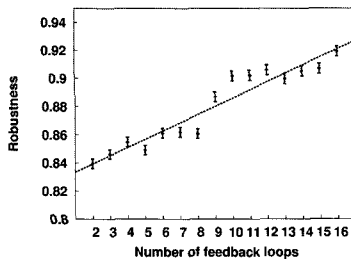
(d)  $E=20, r=0.3$



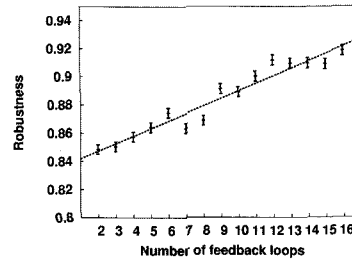
(e)  $E=20, r=0.5$



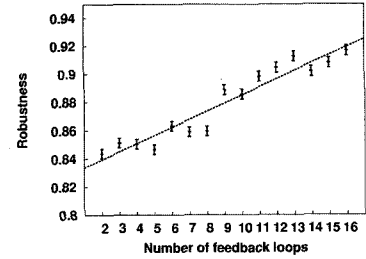
(f)  $E=20, r=0.7$



(g)  $E=22, r=0.3$



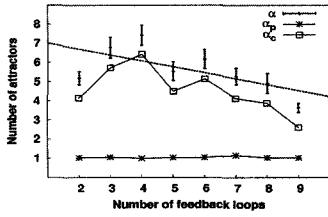
(h)  $E=22, r=0.5$



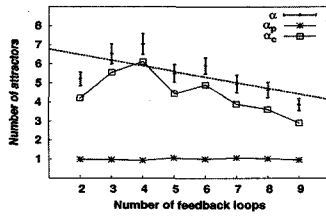
(i)  $E=22, r=0.7$

[부록 1] 되먹임 루프의 개수와 네트워크 강건성과의 관계

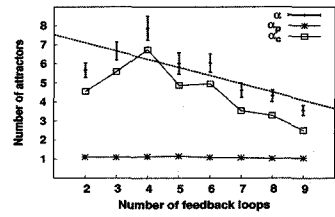




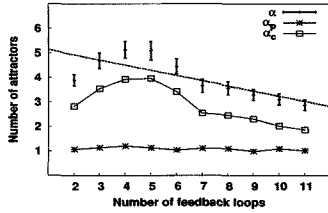
(a)  $E=18, r=0.3$



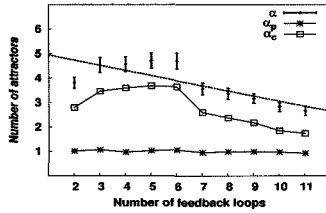
(b)  $E=18, r=0.5$



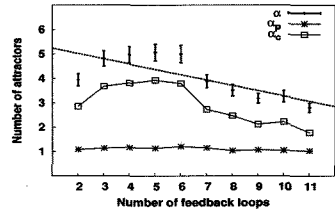
(c)  $E=18, r=0.7$



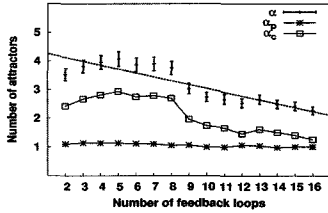
(d)  $E=20, r=0.3$



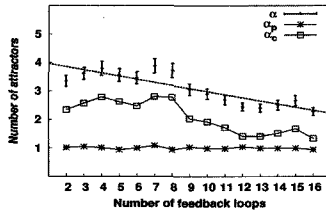
(e)  $E=20, r=0.5$



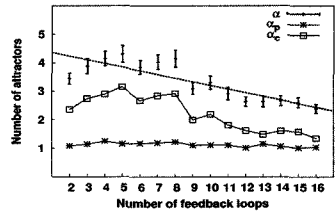
(f)  $E=20, r=0.7$



(g)  $E=22, r=0.3$

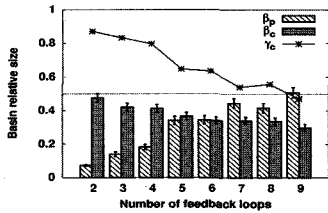


(h)  $E=22, r=0.5$

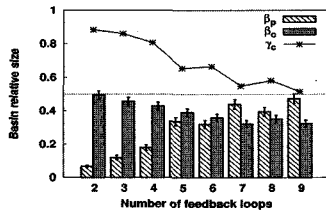


(i)  $E=22, r=0.7$

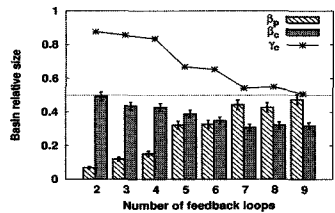
[부록 2] 되먹임 루프의 개수와 네트워크 끌개 개수의 관계



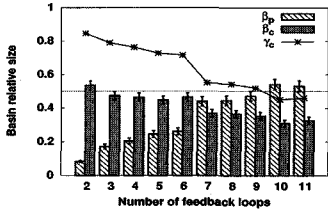
(a)  $E=18, r=0.3$



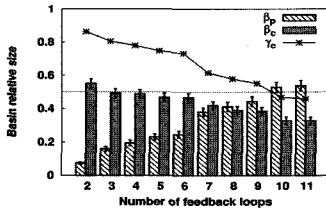
(b)  $E=18, r=0.5$



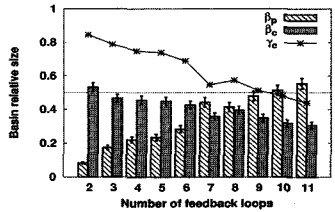
(c)  $E=18, r=0.7$



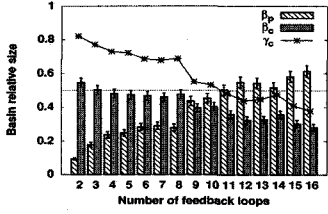
(d)  $E=20, r=0.3$



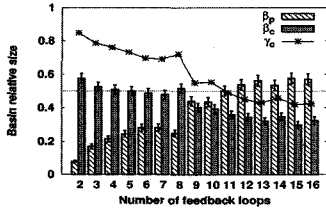
(e)  $E=20, r=0.5$



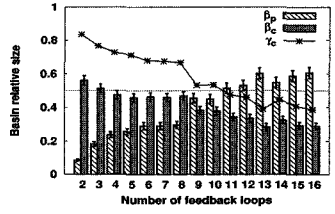
(f)  $E=20, r=0.7$



(g)  $E=22, r=0.3$



(h)  $E=22, r=0.5$



(i)  $E=22, r=0.7$

[부록 3] 되먹임 루프의 개수와 네트워크 끌개 영역과의 관계