

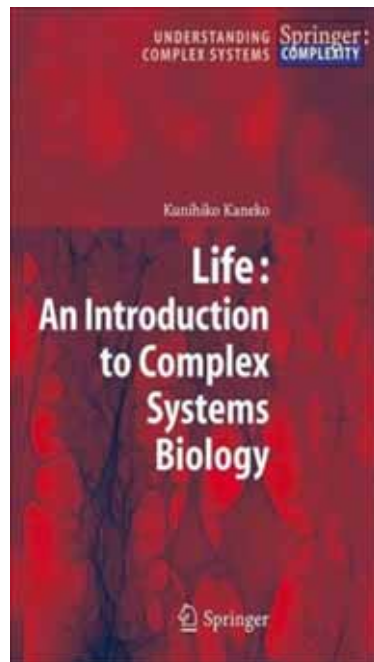
資料 2-2
科学技術・学術審議会
先端研究基盤部会
数学イノベーション委員会
(第3回) H23.11.2

生命の分かり方： 数学の意義、力学系理論

金子邦彦

東大総合文化研究科広域科学専攻(基礎科学科)

複雑系生命システム研究センター



生命とは何か
[複雑系生命論序説] 金子邦彦

この問いに興味を抱く
すべての読者に贈る
生命科学を複雑系の科学として再構築し、
理論・モデル・実験から、「生命」現象の本質へと迫る
初の入門書、ついに刊行
東京大学出版会

カオスの紡ぐ
夢の中で



単行本

- **生命現象への数学？ ？ ？ ？ ？ ？** → 生命とは何か
(複製、適応、分化、発生、進化、共生) の表現
- * 数学的/ 物理的に可能な生命現象のクラス
- 自律性？自らルールを作る？(これだけでは曖昧)
自己言及性(cf 関数力学系)
- 複製:大自由度空間の中での再帰性
- 大自由度力学系 (?+確率過程) ++
→ 安定性、可塑性の数理的表現
++ 自由度の変化、(状態と関連して)
初期条件、境界条件の選択 (状態と関連して)
- * 進化、認知:力学系による力学系の選択
力学系集団の力学系:2重の安定性
- * 階層間をまたがる動態と整合性(カオスの遍歴?)

• **複雑系生命科学** (Complex Systems Biology)

新規概念、新方法論 vs 1遺伝子探索+枚挙、

Short history(+自己紹介)

Complex Systems: 部分と全体が互いに影響しあう大自由度力学系の研究(80年代一)

Oji International Conference 1993 (kk,Tsuda,Ikegami,,)

→**構成的生物学 (Constructive Biology)** (四方、金子) +
大自由度Dynamical Systemsによる**生命システム研究**

動的な多対多の関係論としての**生命の論理**(1994- 科研費)

COE(99-04)複雑系としての生命システムの解析 (駒場)

ERATO Complex Systems Biology (04-10)

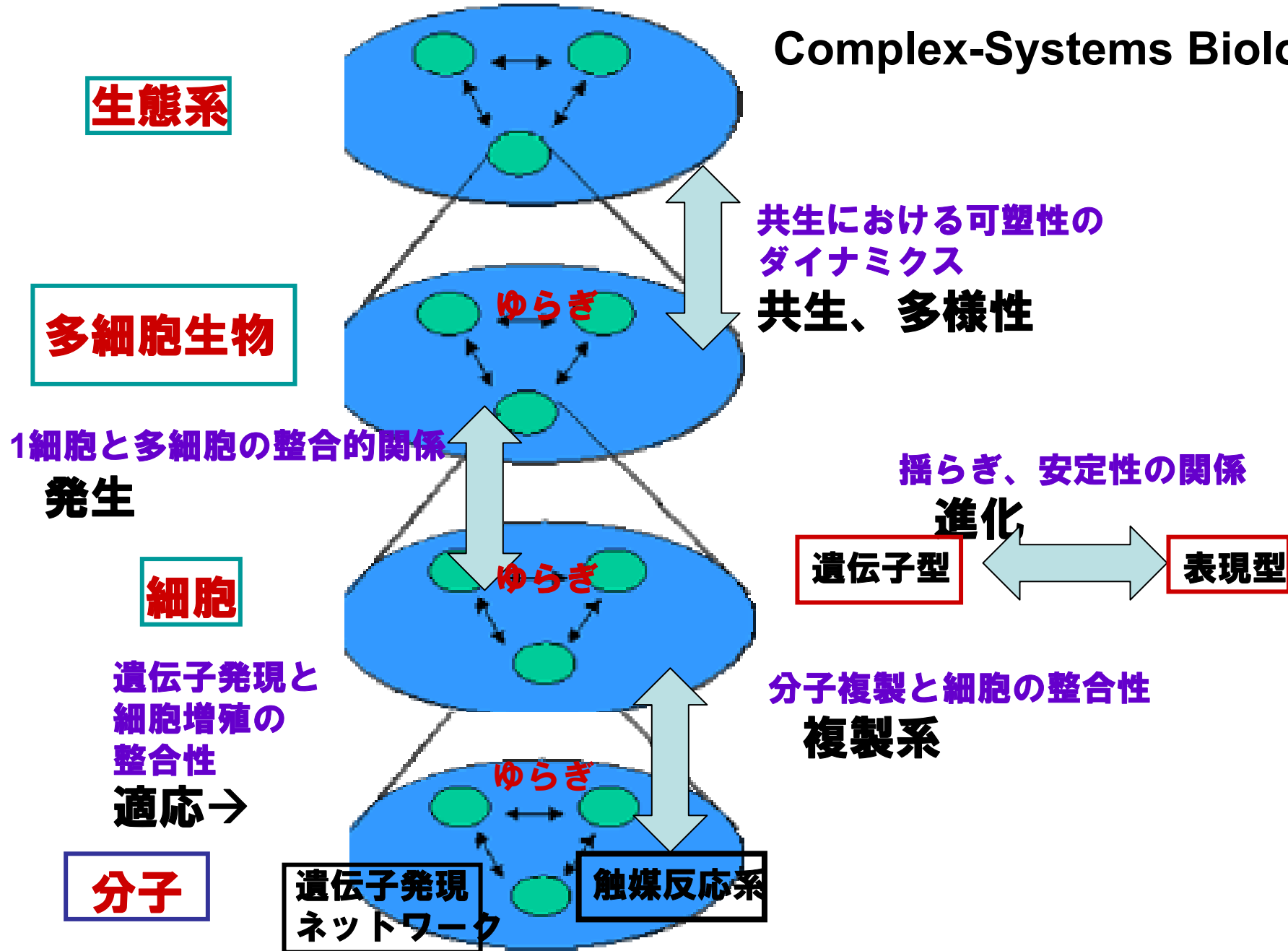
複雑系生命システム研究センター (05一)駒場

-- 『生命とは何かの研究がその様相を一変した』
(大沢文夫 生命とは何か(2003)の書評)



複雑系： 部分と全体の相補的な関係

Complex-Systems Biology



異なる階層での整合性原理

A: 複製 分子複製と細胞複製の整合性

→大自由度力学系の中での再帰的生産

論理: 増殖系の満たす一般統計法則

B: 適応; 遺伝子の発現と細胞の増殖の整合性

→細胞が外界に柔軟に適応する

論理: 揺らぎ+増殖の系での速いアトラクター選択

C: 発生: 1細胞と細胞集団の動態の整合性:

-->分化多能性の喪失、発生の安定性

論理: 相互作用力学系でのself-consistent分岐

D: 進化 遺伝子型と表現型の整合性

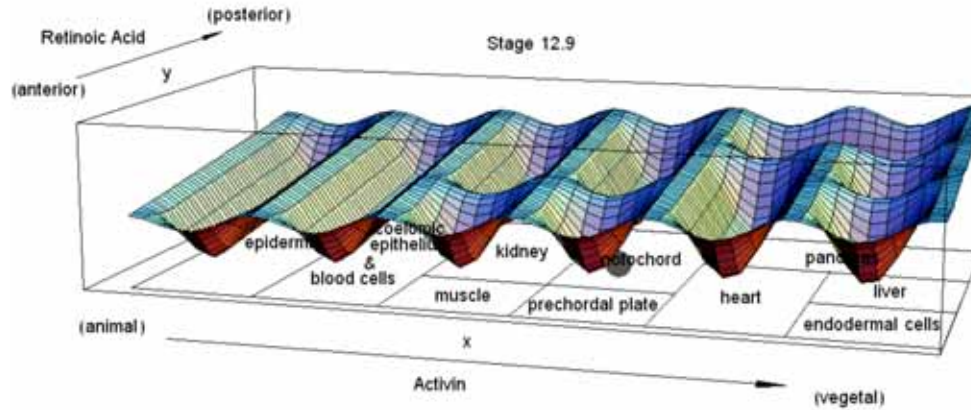
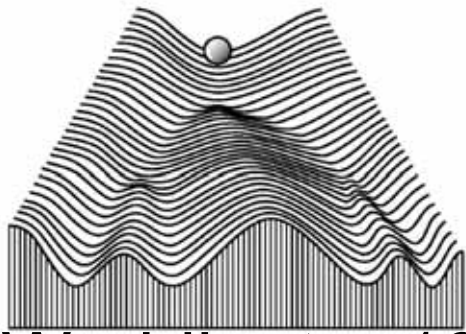
→進化のしやすさの表現? Robustnessの進化?

論理: 安定した力学系の選択過程→

表現型ゆらぎと進化の関係(揺らぎ \propto 進化速度)

遺伝子変異への安定性と 揺らぎに対する安定性の関係

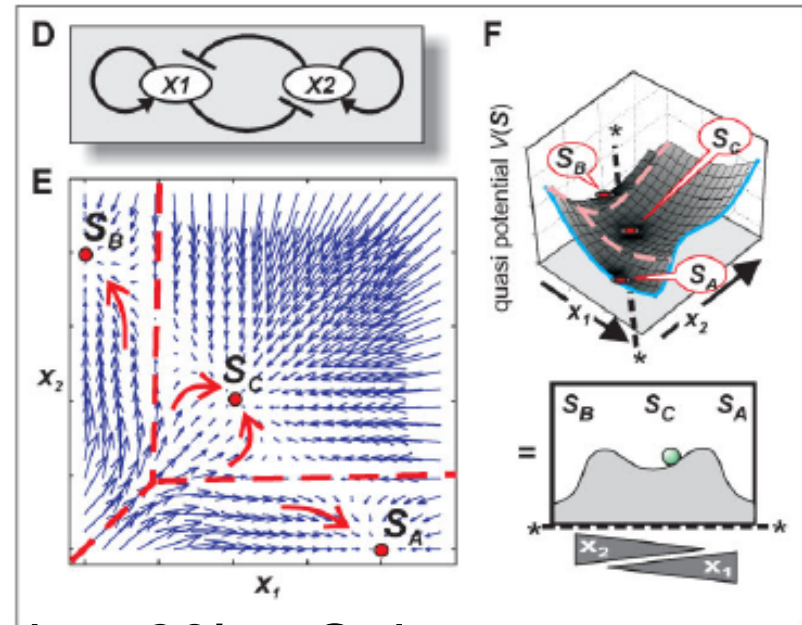
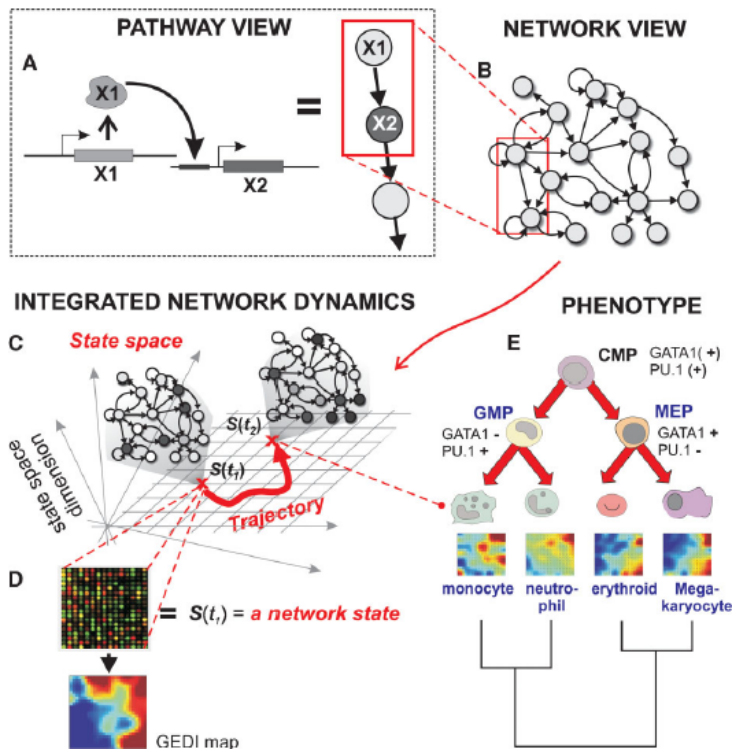
(A)細胞分化



Waddington 1958

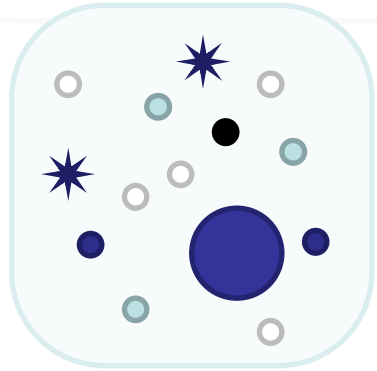
(cf、浅島group実験データから地形構築)

How genes guide this process? **力学系としての表現**



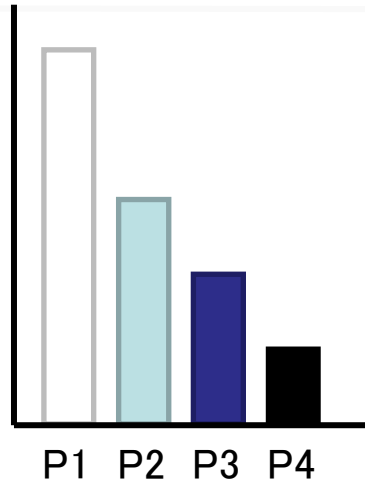
Attractor view 60's~ Sui
Huang, Bioessays, Nature etc 2008

① 「力学系」で細胞を捉える

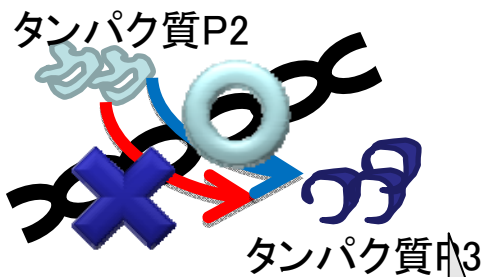
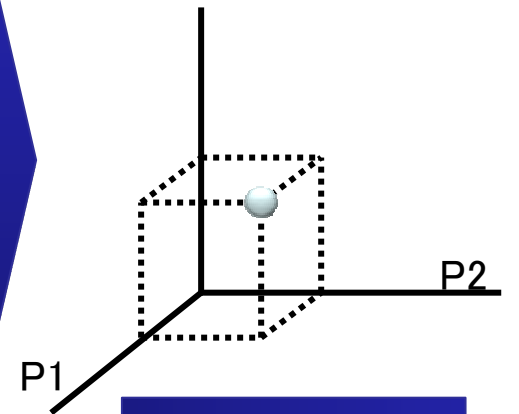


細胞の状態

タンパク質発現量



N次元相空間上の一点として捉える



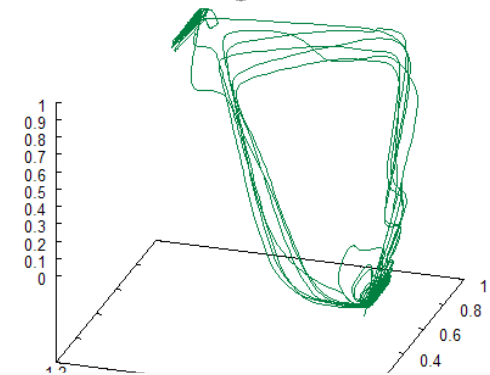
合成促進／抑制
の関係

$$\begin{cases} \frac{dp_i^k}{dt} = m_i^k - p_i^k + D_i(\bar{p}_i^k - p_i^k) \\ \frac{dm_i^k}{dt} = \gamma(f_i(\{p_j^k\}) - m_i^k) \end{cases}$$

$$f_i(x) = g_i \left(\sum_j I_{ij} x_j \right)$$

$$g_i(x) = \frac{1}{1 + \alpha e^{-\beta(x+C_i)}}$$

微分方程式として
表現

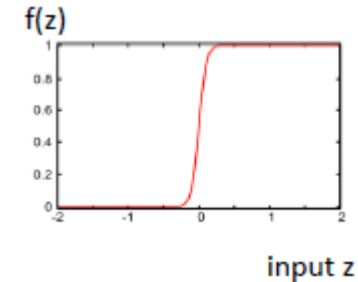


細胞の時間発展
= 相空間上の軌道

Model with Gene regulation network + Cell-cell interaction

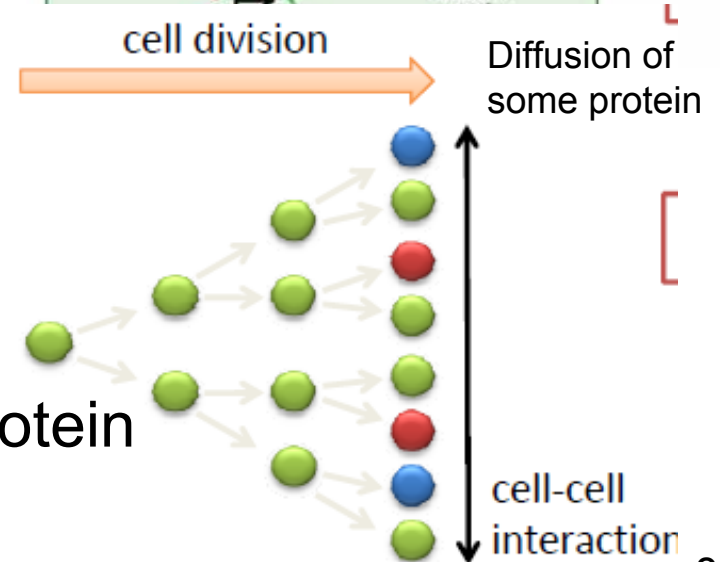
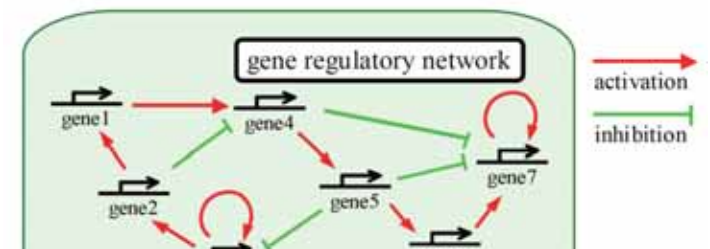
★ Dynamics of i-th mRNA abundance in k-th cell:

$$\frac{dm_i^k}{dt} = \underbrace{f\left(\sum_j W_{ij} p_j^k\right)}_{\text{synthesis of mRNA}} - \underbrace{m_i^k}_{\text{degradation}} \quad \text{with } f(z) = \frac{1}{1 + e^{-\mu \cdot z}}$$



★ Dynamics of i-th protein abundance in k-th cell:

$$\frac{dp_i^k}{dt} = \underbrace{\alpha \cdot m_i^k}_{\text{synthesis}} - \underbrace{p_i^k}_{\text{degradation}} + \underbrace{D_i(\bar{p}_i - p_i^k)}_{\text{transport through the membrane}}$$



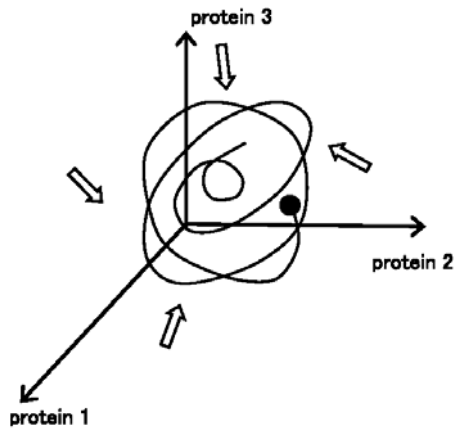
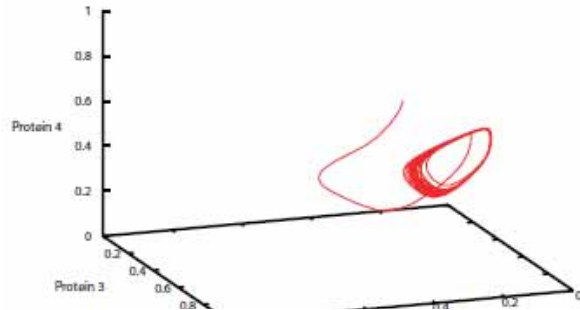
Increase in the cell number by division
 In division put some noise in m,p
 between cells

Cell-cell interactions: diffusion of some protein

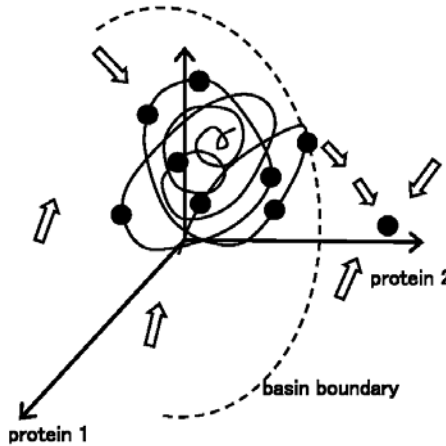
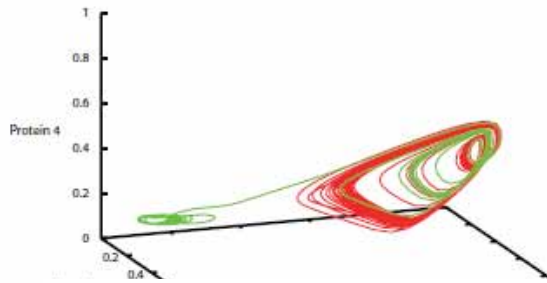
C.Furusawa, N.Suzuki

相互作用力学系から見いだされた幹細胞からの分化の形成

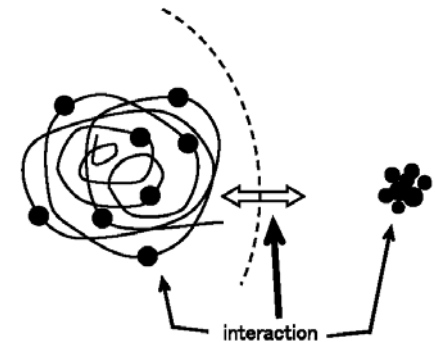
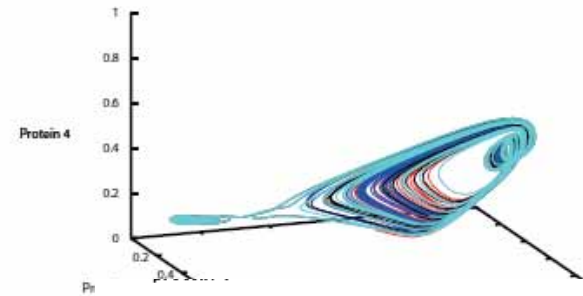
(a1)



(a2)

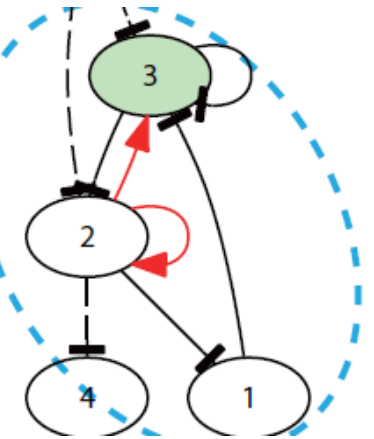


(a3)



細胞間相互作用により、分岐パラメタが変化し、分岐した結果、異なる状態を形成 (分岐理論+分布との整合性)
 細胞の増加 ---> 自由度の増大 ---> 状態の選択
 (大自由度力学系++)

促進+抑制ネットワークの構造で力学系がデザイン
 振動～負のフィードバック
 スイッチ～相互作用+正のフィードバック



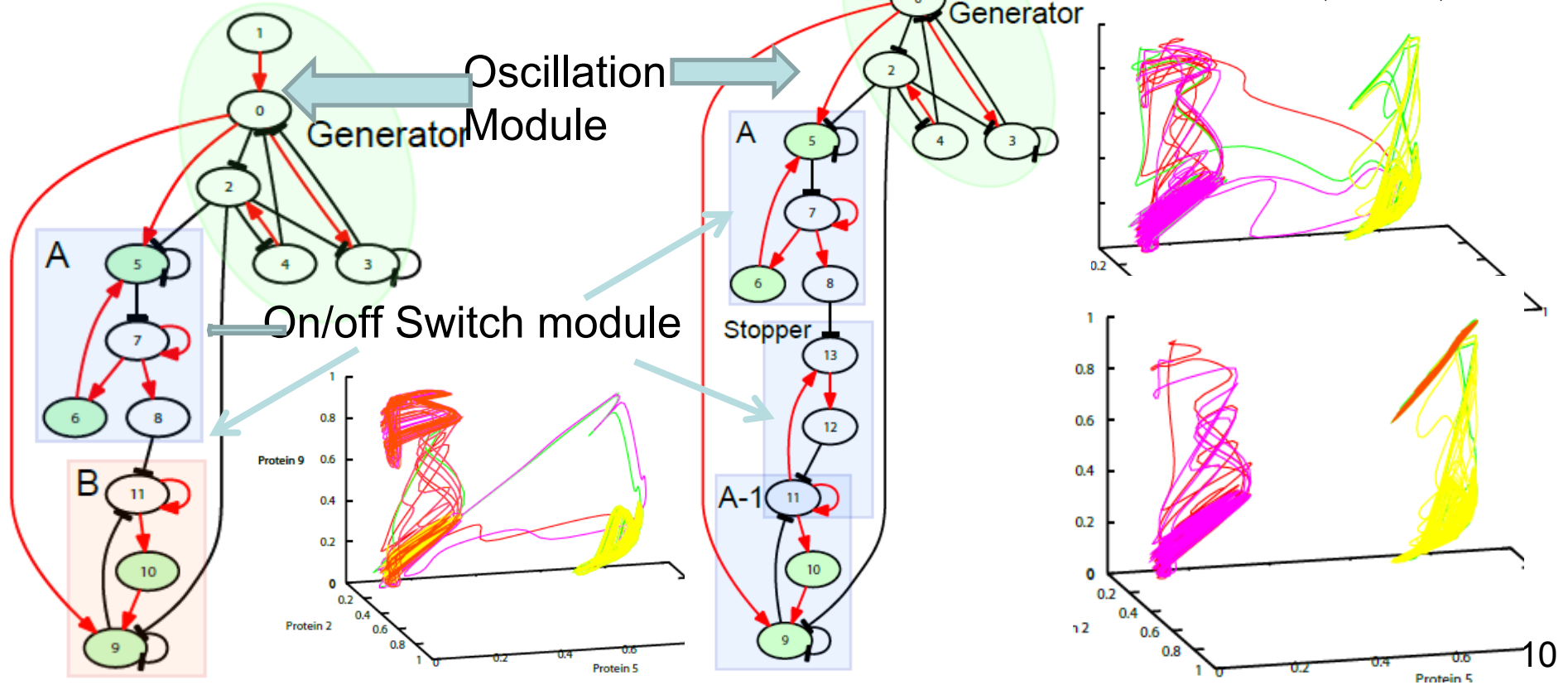
階層的な分化を構成するネットワークもデザイン

Combine in Parallel

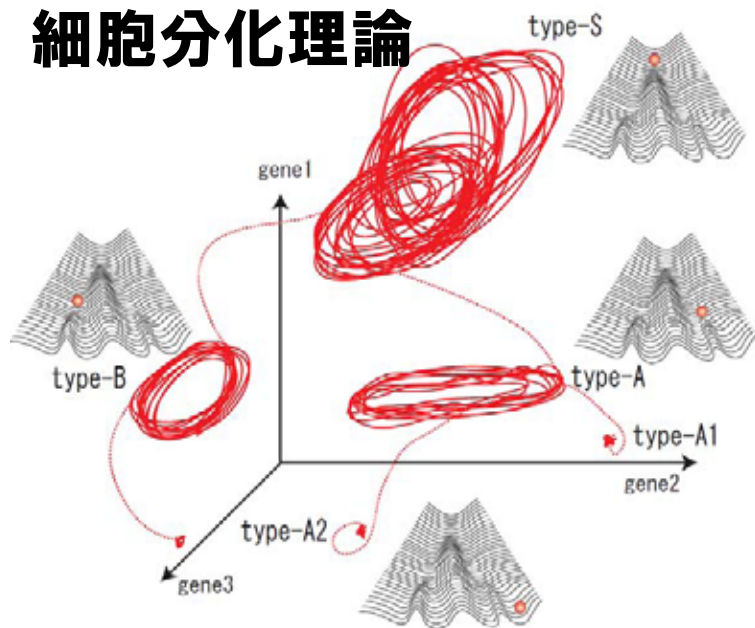
$S \rightarrow A$ or B 1)

Combine in Sequence:

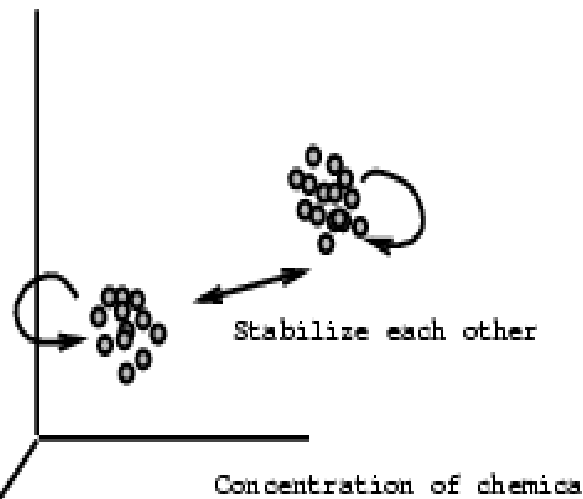
$S \rightarrow A \rightarrow A1$



細胞分化理論



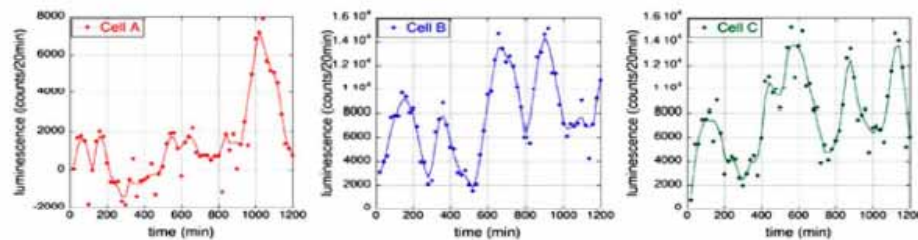
Concentration of chemical Z



各状態は互いに安定化
→
発生過程の安定性
(古澤、金子 1998)

多能性の表現 : 遺伝子発現の多様性(自由度)、細胞毎の状態の分散、発現の時間的変動
分化で減少 →
戻し方?

1 細胞計測で確認



Kobayashi et al. Genes Development 2009

多能性、可塑性の力学系表現 (不可逆性指標、分化回路の構築、予測) → 多能性回復の理論的方法論
(iPS : なぜこのfactorをいれると戻る?)

(B)進化しやすさ？

大腸菌での進化実験 (Sato et al)

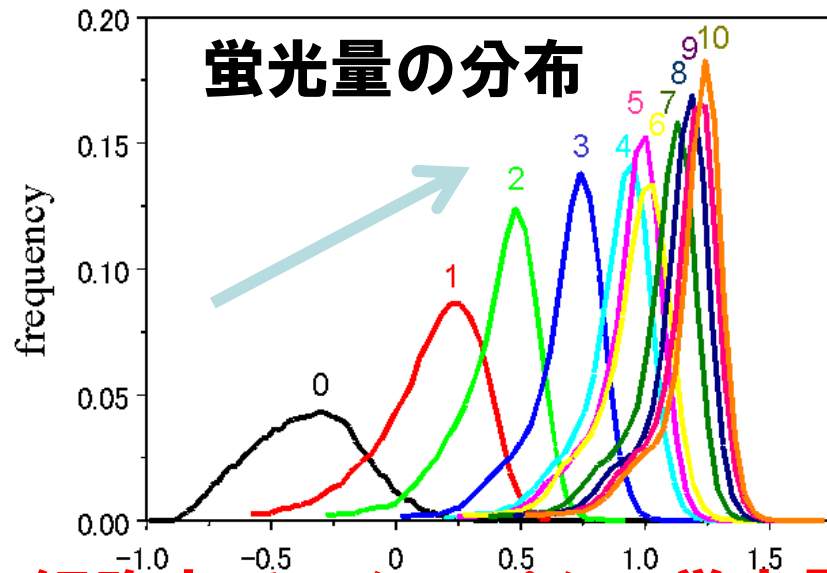
同一遺伝子個体間でのゆらぎ

大きいほど進化速度が高い？

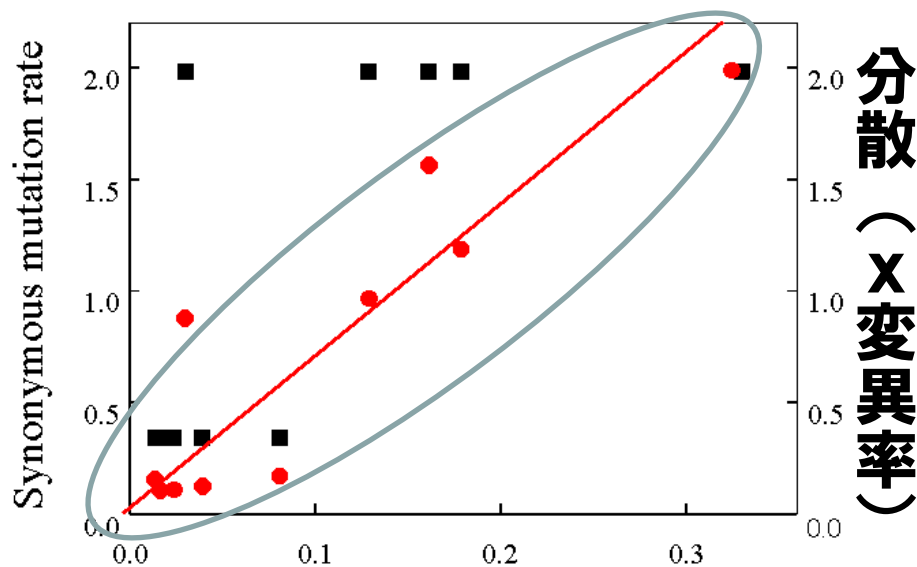
(統計物理での) 揺動応答関係

進化速度 \propto 揺らぎ (マクロ理論)

+ 遺伝子発現モデル



細胞内でのタンパクの蛍光量が高いものを選択



分散 (x 変異率)

→ 遺伝子を変えた時の変化しやすさ VS

変えない系での揺らぎの間に相関

→ 進化的な安定性を持った力学系の普遍性質？

Difference of the average va

進化速度

大自由度 Model で検証 遺伝子発現ネットワーク

遺伝子*i*の発現(on/off)レベル x_i

(on) $x > \theta_i$

(off) $x < \theta_i$

$$dx_i/dt = F[\sum_{j=1}^M J_{ij}x_j - \theta_i] - x_i + I_i(n) + (\sigma\eta_i(t))$$

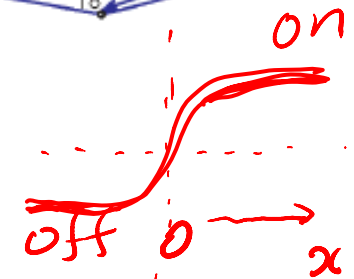
$$F(X) = 1/(\exp(-\beta X) + 1)$$

θ_i threshold

$J_{ij} = -1, 1, 0$, M : 遺伝子数, k : ターゲット遺伝子数

ノイズレベル σ

$$\langle \eta_i(t)\eta_i(t') \rangle = \delta(t-t')$$



遺伝子 J_{ij} → 発現 dynamics → 表現型 x_i → Fitness F

環境 Input I_i (only for a set of input genes)

J_{ij} の異なる個体集団に対し遺伝アルゴリズム

初期条件 all-off ($\sim 0, \sim 0, \dots, \sim 0$) ; Target 遺伝子 $i=1, 2, \dots, k$ の x_i が全て on → fittest. Off ごとに F を -1 (top $F=0$):

J_i に突然変異 (パスの変更) → F, x_i の違い (分散 V_g)

F の大きい Network (J_{ij}) を選択

一方同一 J_{ij} でも ノイズ → F, x_i にゆらぎ (分散 V_{ip})

evolutionary fluctuation-response relationship:

* V_{ip} 同一遺伝子個体間での表現型（発現量）揺らぎ

* V_g 平均表現型の異なる遺伝子集団での揺らぎ

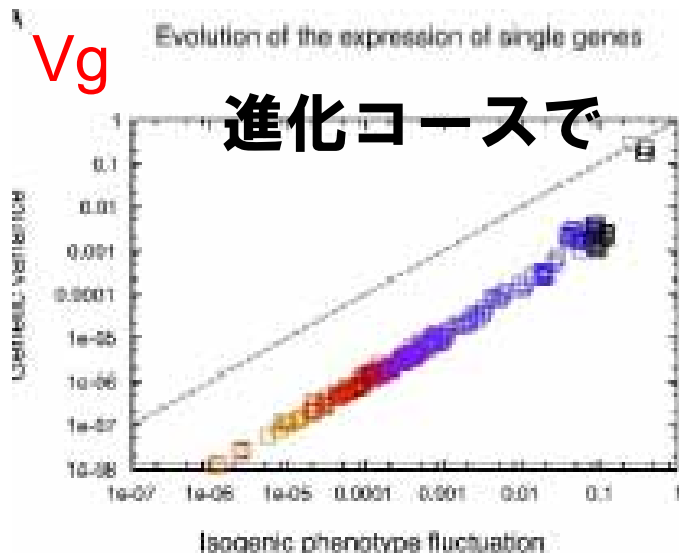
$V_{ip} \propto V_g \propto$ evolution speed

（ノイズによる分散 \propto 変異による分散） 安定進化

理論更に、多くの表現型（遺伝子発現）での揺らぎ

に対しても成立 \rightarrow 進化しやすい形質

環境変動で変わりやすい \rightarrow 遺伝的に進化しやすい



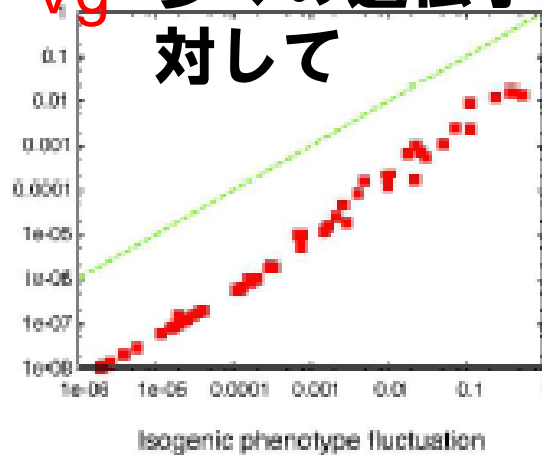
V_g

進化コースで

V_{ip}

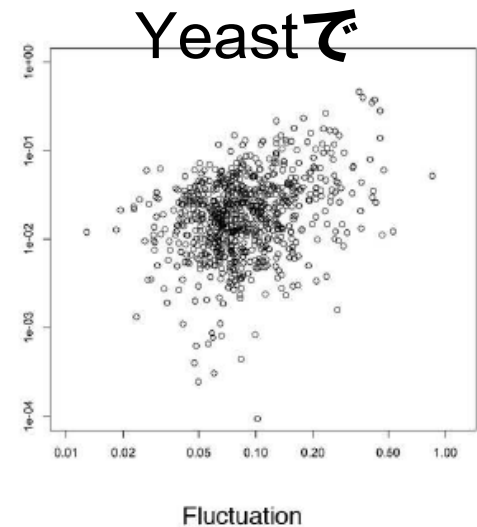
V_g

多くの遺伝子に対して



V_{ip}

Mutational Variance $\sim V_g$



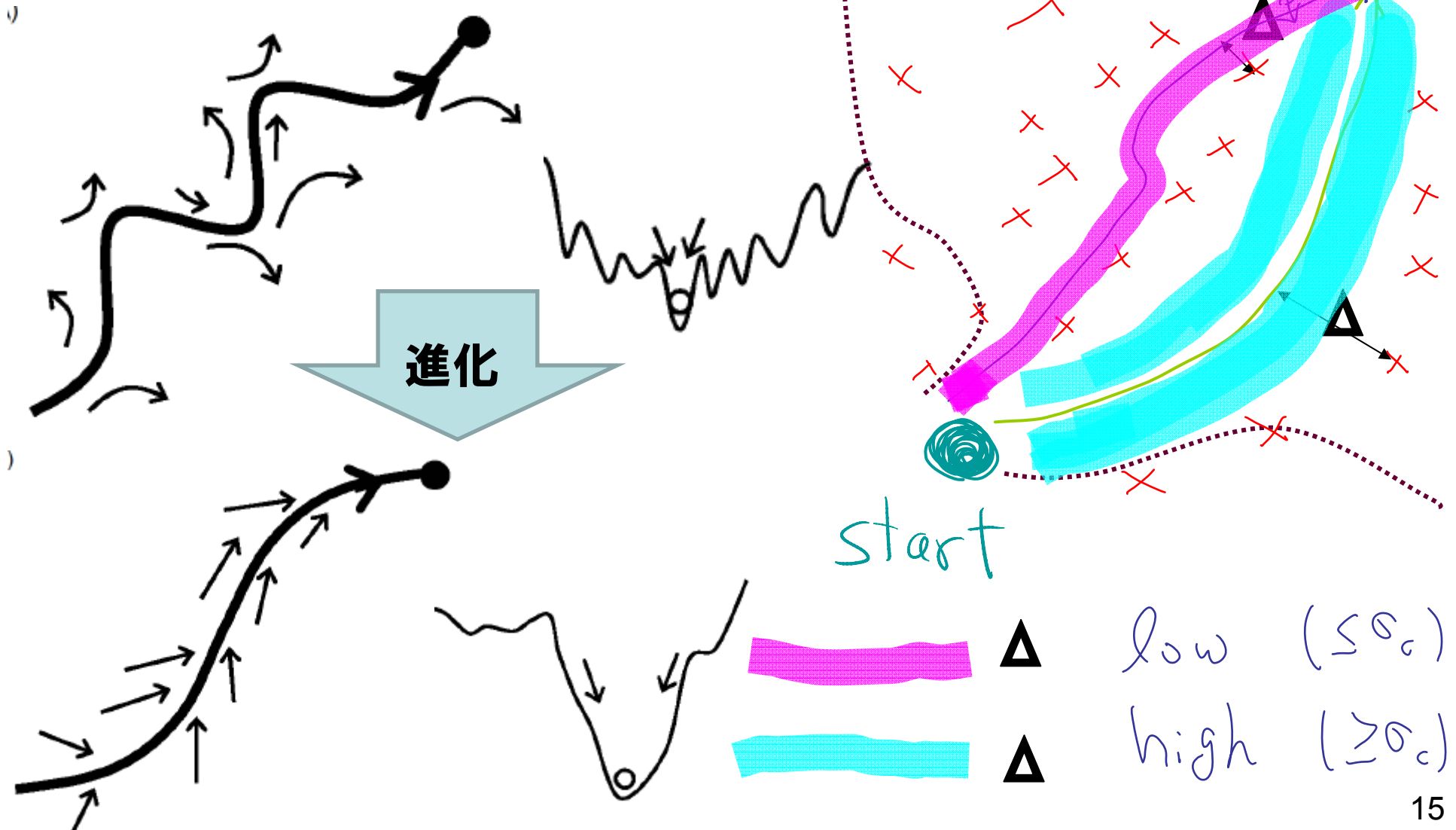
V_{ip} 14

発生の安定性を持つ力学系の進化

大自由度の複雑なdynamics一般

→ ノイズに対して安定性を持つ力学系への進化

→ 進化(遺伝子変化)に対しても安定化



- 数学として;

安定性: 発生過程 (力学系として: アトラクター)

進化過程に対し(力学系の変化に対して:

構造安定性の概念を拡張する必要)

力学系集団を考え、力学系間に距離(?)を用意。初期条件 \rightarrow attractorが、初期条件変化に対し安定している集団 と 力学系の変化に対して安定している集団 との関係

** 物理として: condition without replica symmetry breaking?? Cf Information Geometry

* * 生物学として; Developmental/evolutionaryの
連関? (Waddington)

付録1: ルールの自己形成(ルール自身を変える系)の数学化

片岡直人

$$f_{n+1} = (1-\varepsilon)f_n + \varepsilon f_n \circ f_n$$

Function Dynamics: ルールの力学系.

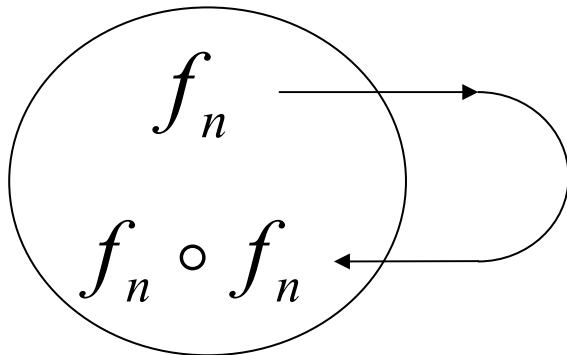
f_n : 変換(ルール).

$\varepsilon \in [0, 1]$: 縮小性. $f_n(x) = f_n \circ f_n(x)$

へ向けて縮小.

•N.Kataoka and K.Kaneko,
“Dynamical Network in Function Dynamics”,
Physica D 181 (2003) 235-251.

•Y.Takahashi, N.Kataoka, K.Kaneko and T.Namiki,
“Function Dynamics”,
Japanese J.Appl.Math., 18 (2001) 405-423.

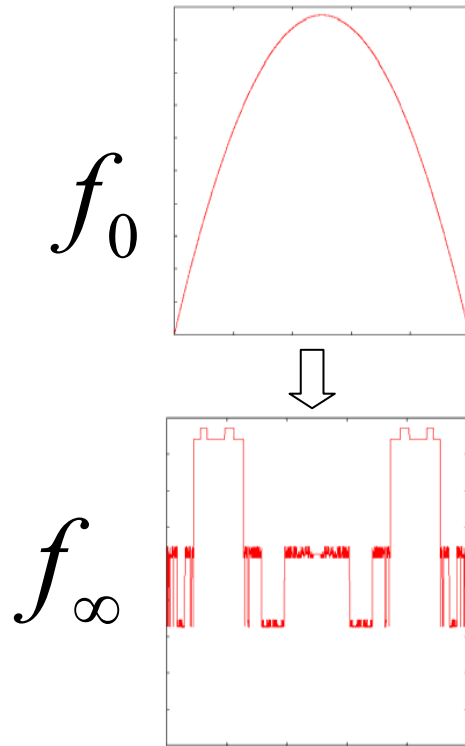


通常の力学系 ルール(式)と状態(変数)は分離:

fはfを変えるルールであり、fにより変えられる:

ルールと状態の分離されない世界から いかにか分離が生じるか

$$f_{n+1} = (1 - \varepsilon)f_n + \varepsilon f_n \circ f_n.$$

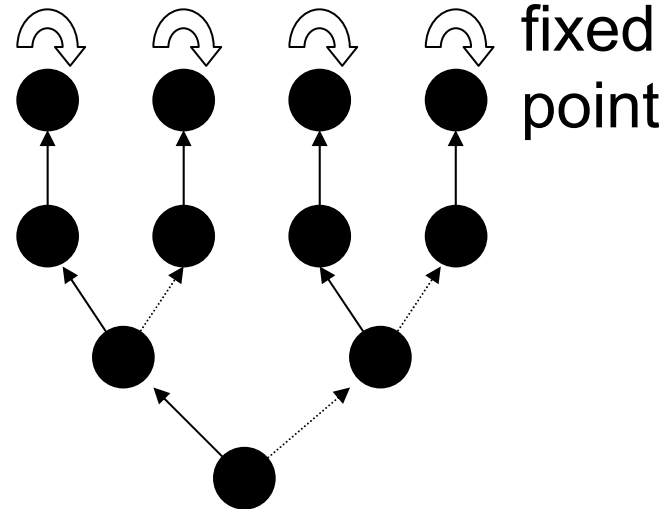


平坦化: 生成された要素(記号). A, B, ...

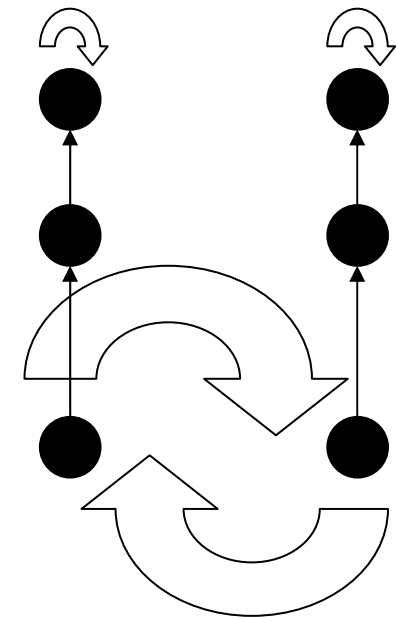
- 急峻化: 要素生成.
- 要素間の順序関係の生成

(Aの構造はBに依る)

1:階層構造



2:ループ構造



oscillation

- グラフの平坦化系を記述する際に必要な自由度の低減.
→ 要素, 記号生成.
- グラフの急峻化
→ 記号生成の継続.

付録2：数理と生物実験が日常的に対峙する環境の必要性

＊数理学、理論物理と実験生命科学のタイトな連携

＊理論共同研究のハブ：議論が命。世界から、生命の理解を目指す理論研究者が滞在する、ネットワークのハブになる求心力

＊学生段階からの次世代育成――若い柔軟な発想が必要

＊若い時に（異種の）「理解の仕方」に触れる

（理論側） 計算機モデルや大規模計算ではなく、抽象的な数理理論を考える・議論し、生命の理論に真剣に向きあう。コアをなす、ある程度的人数

（実験側） 抽象的な理論のポイントを理解でき、その生命科学への意義を理解して実験をデザインできる研究者

名前だけでなく、本当に新しい概念と方法論での研究を目指す（覚悟を持った）人の集団

回り道でも基礎理論は重要：理論（≠）モデル、シミュレーション： →必然/可能/不可能を明らかにする

長いスケールで、時流に流されない施策：何十年か後に人類の知的歴史に何を刻めたかが肝要