

講義ノート^{*)}

生物系への統計物理学の2・3の応用

メルボルン大学 Prof. C. J. Thompson

この講義は以下の様に三部からなる。

第1章 進 化

但し、この意味は分子レベルでのものを指し、マクロなものは含まない。

第2章 生化学反応

第3章 相互作用をする集団

第1回 5月20日

第1章 進 化

§ 1.1 分子生物学の簡単なレビュー

最初に簡単に分子生物学について述べよう。極めて判りやすい参考書として、[J. D. Watson "Molecular Biology of the Gene" Benjamin 2nd Ed]を挙げておく。

◦ 生体を構成する基本的成分

1. ヌクレオチッド(塩基)

A(アデニン)

T(チミン)

U(ウラシル)

C(シトシン)

G(グアニン)

2. アミノ酸

比較的小さな分子であって、20種類存在する。

これら1, 2の基本的成分から、基本的な構造が作られる。

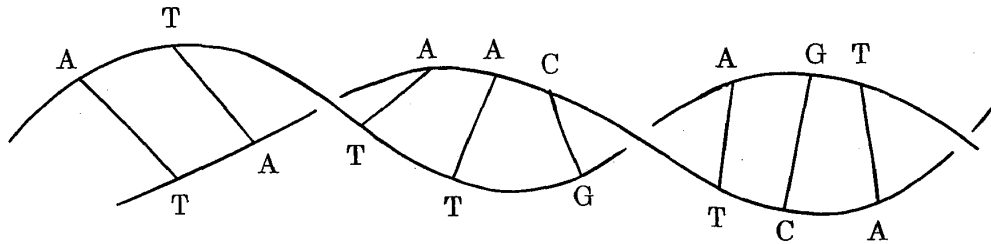
*) このノートは京都大学理学部物理学第1教室でメルボルン大学のThompson教授により行われた講義の記録である。木立英行, 太田隆夫の両名がおのおののノートをもとにして作製した。

。 基本的構造

1. 核 酸

(1) DNA

これは二重ラセン構造を成していて、それぞれの“ヒモ”はA, T, C, Gの連鎖となっている。但し、A-T, C-Gの結合のみが現われる。(下図参照)



(2) RNA

これは一本の“ヒモ”であり、A, U, C, Gの連鎖から成っている。DNAにTが存在するのに対して、RNAにはUが存在する。

2. 蛋白質

アミノ酸からなり、極めて多くの種類が存在する。そしてそれぞれ特別な機能を持つ。

例 a) 酵素 生化学反応における触媒

b) 輸送タンパク質

小さな分子を運ぶ。たとえば、酸素を運搬するヘモグロビン。

以上が基本的な成分と構造である。次にこの次のレベルである。細胞について述べる。

。 細胞

これには核酸とタンパク質が含まれており、異った型の細胞は異ったタンパク質を成分としてもつ。また生物が成長する過程は

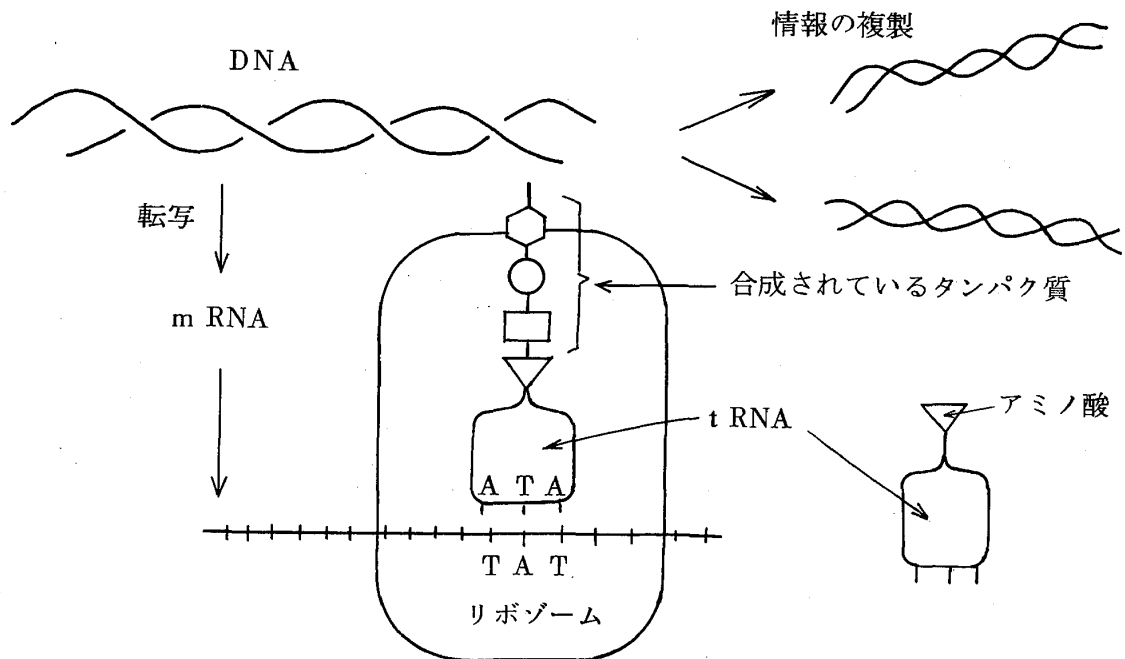
- (1) 細胞の分割
- (2) 細胞の分化(細胞の型が生じる)
- (3) 発生(development)(構造ができる)

の段階に分かれるが、この過程が正しく進行するためには、“情報”(遺伝子)が必要である。この“情報”の保持、伝達に関して、分子生物学の中心的な定論(Central

Dogma) ができている。それは、

1. DNA が遺伝物質である。
1本の“ヒモ”の上にある A, T, C, G の配列がすべての情報を担っている。
2. DNA の情報は, RNA (m RNA + t RNA) に転写される。
3. リボゾーム内でタンパク質が合成される。DNA から転写された m RNA はリボゾームと結合する。そして, t RNA によりアミノ酸が運ばれてきて, mRNA 上の情報によりタンパク質が合成される。
4. 3文字 (A, T, C, G のうちの) の配列 (遺伝情報のコード) が特定のアミノ酸と対応している。4³ のコードがあるからおのおののアミノ酸に対して複数のコードが存在することになる。

DNA の情報によってタンパク質が合成される様子をモデル化すると, 下の図のようにまとめることができる。



このような生体系に基本的な物質がいかにして進化してきたかという点に関して二つの大きな問題がある。

1. 核酸・情報とタンパク質—機能とどちらが先にできたのか。

これは卵が先か鶏が先かの問題に似ている。

2. いかにして、自己増殖する分子が生まれて進化したのか。

現在のところ 進化の過程の順序は

- (1) Prebiotic ; A, T, C, G, Aminoacid の “ Soup ” の段階。
- (2) 自己増殖, 自己組織化の能力の獲得。
- (3) 選 択

と思われる。

次に進化の問題に関する, 1つのモデルを紹介しよう。

§ 1.2 Diffusion Model (F. J. Dyson)

考えている分子には, vital sites (もしくは segments) と, non-vital sites があり, 分子は non-vital sites が置換ってもなお機能を有するが vital sites の置換に関しては機能しなくなるものとする。たとえば, チトクロームCは約104個のアミノ酸から成っているがそのうち30個ぐらいの vital sites がある。

さて, ある分子 t からその子孫 t' が複製されるものとしよう。そして, m 個の vital sites と M 個の non-vital sites をもち ($f = \frac{m}{M} \ll 1$), $T(b)$ で b 個の non-vital sites が異なった (誤った) 分子を表わすとする。

$T(b)$ から T (完全な分子) の進化する確率を求めよう。

$T(b)$ から T' が複製される際, 各 site あたり誤まって転写される確率を

$$\frac{q(b)}{M} \tag{2.1}$$

とすると, $T(b)$ から, 生きている $T(a)$ が作られる確率はこのとき

$$P(a, b) = \frac{M!}{(M-a)! a!} \left(\frac{q(b)}{M}\right)^a \left(1 - \frac{q(b)}{M}\right)^{M-a+m} \tag{2.2}$$

で与えられる。

ここで, $M, m \rightarrow \infty$, $f = \frac{m}{M}$ fixed とすると

$$\frac{M!}{(M-a)! M} \sim \frac{M^M e^{-M}}{(M-a)^{M-a} e^{-(M-a)} M^a} \sim 1$$

講義ノート

であるから,

$$\begin{aligned}
 P(a, b) &\sim \frac{1}{a!} [q(b)]^a \left[1 - \frac{q(b)}{M}\right]^{M(1+f-\frac{a}{M})} \\
 &\sim \frac{1}{a!} (q(b))^a \left(1 - \frac{q(1+f)}{M(1+f)}\right)^{M(1+f)} \sim \frac{q^a}{a!} e^{-q(1+f)} \quad (2.3)
 \end{aligned}$$

ゆえに b 個の non-vital site が誤っている分子の次の世代が死滅する確率 $D(b)$ は

$$D(b) = 1 - \sum_{a=0}^{\infty} P(a, b) = 1 - e^{-q(b)f}. \quad (2.4)$$

以下 $q(b) = \Lambda b$ (Λ : const.) と仮定してみる。 $T(0)$ を完全な分子とする。そして $T(b) \rightarrow T(a)$ の複製は単位時間に 1 回起るとする。よって、 $N_{\tau}(a)$ で時刻 τ に $T(a)$ である確率を表わせれば次式が成立する。

$$N_{\tau}(a) = \sum_{b=0}^{\infty} P(a, b) N_{\tau-1}(b) \quad (2.5)$$

この式を解くために次の母関数を定義する。

$$\Phi_{\tau}(x) = \sum_{a=0}^{\infty} x^a N_{\tau}(a) \quad (2.6)$$

(2.3), (2.5) を代入し、 a の総和をとると

$$\begin{aligned}
 \Phi_{\tau}(x) &= \sum_{b=0}^{\infty} e^{q(x-1-f)} N_{\tau-1}(b) \\
 &= \sum_{b=0}^{\infty} (e^{\Lambda(x-1-f)})^b N_{\tau-1}(b)
 \end{aligned}$$

ゆえに

$$\Phi_{\tau}(x) = \Phi_{\tau-1}(e^{\Lambda(x-1-f)}) \quad (2.7)$$

ここで、関数、

$$f_n(x) = f(f_{n-1}(x)), \quad f_1(x) = f(x) = e^{\Lambda(x-1-f)}, \quad f_0(x) = x$$

を導入すると

$$\Phi_{\tau}(x) = \Phi_{\tau-1}(f_1(x)) = \Phi_{\tau-2}(f_2(x)) = \dots = \Phi_0(f_{\tau}(x)) \quad (2.8)$$

求めるべきものは $N_\tau(0)$, すなわち時刻 τ において T が $T(0)$ である確率である。 $\tau = 0$ のとき T は $T(B)$ であったとしよう。つまり

$$N_0(a) = \begin{cases} 1 & a=B \\ 0 & a \neq B \end{cases}$$

ゆえに

$$\phi_0(x) = \sum_{a=0}^{\infty} x^a N_0(a) = x^B \tag{2.9}$$

$$N_\tau(0) = \phi_\tau(0) = \phi_0(f_\tau(0)) = (f_\tau(0))^B \tag{2.10}$$

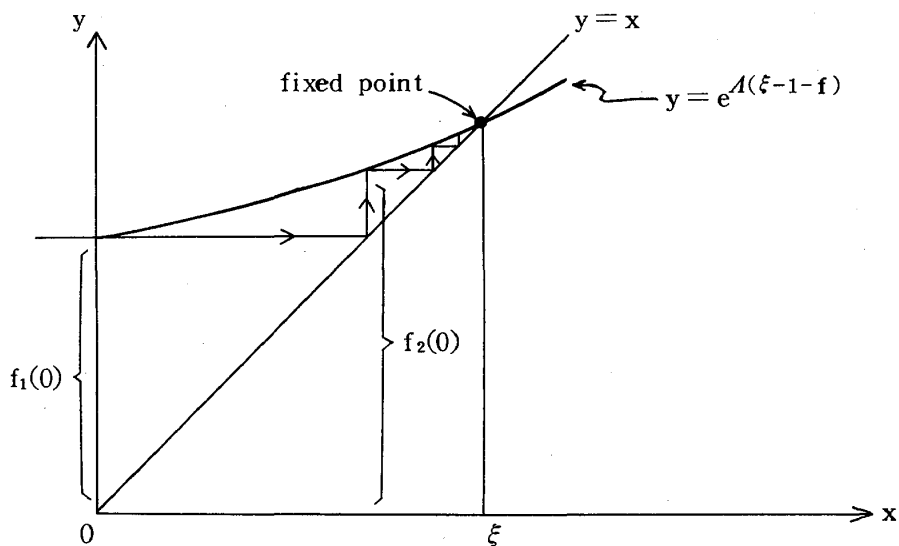
時間が十分たったときの $N_\tau(0)$ を P とする。つまり,

$$P \equiv \lim_{\tau \rightarrow \infty} N_\tau(0) = \left[\lim_{\tau \rightarrow \infty} f_\tau(0) \right]^B \tag{2.11}$$

もし, $\xi \equiv \lim_{\tau \rightarrow \infty} f_\tau(0) = f_\tau(0)$ が存在するとすれば

$$\xi = \lim_{\tau \rightarrow \infty} f_\tau(0) = f\left(\lim_{\tau \rightarrow \infty} f_{\tau-1}(0)\right) = f(\xi) \tag{2.12}$$

すなわち, ξ は関数 f の最小の固定点で与えられる。(図参照)



(2.12) より

$$\xi = e^{A(\xi-1-f)}$$

講義ノート

すなわち

$$\xi = 1 + f + \frac{1}{A} \log \xi \quad (2 \cdot 13)$$

(2・11) より

$$P \sim \xi^B \quad (2 \cdot 14)$$

A の大小で3つの場合において、 P の値を調べてみよう。

(i) $A \gg 1$ のとき つまり $\xi \ll 1$

(2・13) より

$$\xi \sim e^{-A(1+f)}$$

ゆえに

$$P \sim e^{-AB(1+f)}$$

(2・10) よりあきらかにこのとき

$$N_1(0) = N_\infty(0)$$

であることがわかる。つまり P は一世代だけで完全な分子になる確率を示している。

このようなことはほとんど起りえない。実際、 $B = 100$, $f = 1/20$ のとき

$$P \sim e^{-100}$$

である。

(ii) $A = 1$, つまり $\xi \sim 1$ のとき

$\xi = 1 - \varepsilon$ とおいて (2・13) に代入すると

$$\varepsilon \sim \sqrt{2f}$$

ゆえに

$$\xi \sim 1 - \sqrt{2f}$$

$$P \sim e^{-B\sqrt{2f}} \sim e^{-33} \quad (B = 100, \quad f = \frac{1}{20})$$

(iii) $A < 1$ のとき

(ii)と同様にして

$$\xi \sim 1 - \frac{Af}{1-A}$$

$$P \sim e^{-\frac{BAf}{1-A}}$$

$$B=100, \quad f = \frac{1}{20}, \quad A = \frac{1}{2} \text{ とすると}$$

$$P \sim e^{-5}$$

この場合は完全な分子へ進化する確率がある程度あることを示している。

第2回目 5月27日

先回、F. J. Dyson の Diffusion model を紹介したが、今日は M. Eigen のモデルを考察する。

M. Eigen

Die Naturwissenschaften **58**, 465 - 523 '71

§ 3. Eigen's Model

Eigen の現象論的なモデルの目的は、自己増殖しかつ突然変異も起こし得る多種“物”からなる集団が、ある条件下で一種あるいは高々数種の“選択された種”によって支配されてしまうことを示すことである。

この“物”(object)は $i = 1, 2, \dots, N$ 種あるとしよう。それぞれ自己増殖し、また突然変異により互いに他種に変化する。具体的には自己増殖する巨大分子を考えればよい。

1) Eigen の方程式

時刻 t の i 種の密度を $X_i(t)$ とすると、 $X_i(t)$ は次の方程式に従うものと考えられる。

$$\frac{dX_i}{dt} = (F_i - R_i)X_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} X_\ell \quad (\varphi_{ii} = 0) \quad (3.1)$$

F_i は i の自己増殖による生成の割合。 R_i は系外へ取り出される割合である。また

講義ノート

$\varphi_{i\ell}$ は種 ℓ が突然変異して種 i に変ずる割合である。

$$F_i = k_0 A_i Q_i \quad 0 \leq Q_i \leq 1$$

と書く。 k_0 は rate-constant で今 1 とする。 A_i は増大因子で、突然変異も含めて種 i がどれだけ一回の増殖で増えるかを示し、 Q_i は質因子でその増殖した種 i のうち何割が純粋の i 種であるかを示す。即ち $Q_i = 1$ ならば種 i は完全であって突然変異は起さないことになる。

$$R_i = D_i + \varphi_{0i}$$

D_i は種 i が分解または死ぬ割合を示し、 φ_{0i} は i が稀釈される場合いである。ここではこの φ_{0i} は i に依存しないと仮定し、さらに系内で生成する速度と、減っていく速度が常に釣合っていることを要請する。即ち、

$$\varphi_{0i} = \frac{\phi_0}{\sum_k X_k}, \quad \phi_0 \text{ 全稀釈流}$$

とすると

$$\begin{aligned} \text{全生成速度} &= \sum_{k=1}^N A_k X_k \\ &= \text{全減少速度} = \sum_{k=1}^N R_k X_k \\ &= \sum_{k=1}^N D_k X_k + \phi_0 \end{aligned}$$

ゆえに

$$\phi_0 = \sum_{k=1}^N (A_k - D_k) X_k \quad (3.2)$$

この時(3.1)は

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= \left(A_i Q_i - D_i - \frac{\phi_0}{\sum_{k=1}^N X_k} \right) X_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} X_\ell \\ &= (W_i - E) X_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} X_\ell \end{aligned} \quad (3.1')$$

$$W_i = A_i Q_i - D_i \quad (\text{選択度})$$

$$E = \frac{\sum E_k X_k}{\sum X_k} \quad (\text{平均生成度})$$

$$E_k = A_k - D_k \quad (\text{剰余生成度})$$

である。

Eigen は選択種を得るために、多くの束縛条件を置いたが、ここではそのうち次の二つのみを考えることにする。

a) $\sum_{k=1}^N X_k = \text{一定}$

b) 恒常的な環境下にあるものとする。即ち E_i, W_i, φ_{il} は一定。

a) の仮定と、 $X_i \rightarrow \alpha X_i$ (α は任意の定数) の変換に対して式 (3・1') は不変であることから、a) の一定値は 1 とすることができる。よって (3・1') は

$$\frac{d}{dt} X_i = (W_i - \sum E_k X_k) X_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} X_\ell \quad (3 \cdot 1')$$

さらに時刻 $t = 0$ で a) が満たされているとして、 $\forall t > 0$ でもこの条件が成り立つためには

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\sum_{i=1}^N X_i \right) &= \sum_{i=1}^N W_i X_i - \sum_{\ell=1}^N E_\ell X_\ell \\ &+ \sum_{i=1}^N \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} X_\ell = \sum [W_i - E_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{li}] X_i = 0 \end{aligned} \quad (3 \cdot 3)$$

とならなければ仮定 a) は意味を失なう。故にもし

$$W_i - E_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{li} = 0 \quad \forall i \quad (3 \cdot 4)$$

と要請すれば (3・3) は成立するので、ここでは W_i, E_i, φ_{li} の間に (1・4) の関係を置く。

(3・4) は

$$A_i (1 - Q_i) = \sum_{\ell=1}^N \varphi_{li} \quad (3 \cdot 4')$$

講義ノート

とも書け, $Q_i = 1$, 即ち種 i は完全で突然変異種を作らない時, すべての 1 に対して $\varphi_{ii} = 0$ より (3.4') ((3.4)) の条件は妥当と考えられる。

さて, これらの条件を置いた Eigen の方程式 (1.1) について考えてみよう。

初めに極端な選択が起こる場合, つまり $t \rightarrow \infty$ である一種だけが生残り, 他種は全く存在しなくなる現象を考えてみよう。

$$X_i \rightarrow \begin{cases} \bar{X}_m & i = m \\ 0 & i \neq m \end{cases} \quad t \rightarrow \infty$$

Eigen はこの現象が起るのは, φ_{ii} が十分小さければ, $W_m = \text{Max } W_i (1 \leq i \leq N)$ となる種 m に対して常に起ると主張したが, 残念なことにこの主張は特別な場合を除いて誤りである。(3.1') より

$$(W_i - \sum_{k=1}^N E_k \bar{X}_k) \bar{X}_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} \bar{X}_\ell = 0$$

今 $i = m$ だけ生残ったとすると, $\bar{X}_i = 0 (i \neq m)$ により

$$(W_m - E_m \bar{X}_m) X_m = 0$$

$$\bar{X}_m = \frac{W_m}{E_m} = 1$$

故に $W_m - E_m = 0$ から $Q_m = 1$ でなければならないことが判る。つまり m が完全種に対してのみこの極端な例が成立する。興味ある例は, 従って完全種がまったくない場合である。(3.1') の厳密解を求めよう。

次の変換を採用する。

$$X_i(t) = \exp\left(-\int_0^t E(\tau) d\tau\right) Z_i(t) \quad (3.5)$$

$$E(t) \equiv \sum_{k=1}^N E_k X_k(t)$$

(3.5) 式を (3.1') に代入することによって $Z_i(t)$ の満す方程式は

$$\frac{dZ_i(t)}{dt} = W_i Z_i + \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} Z_\ell \quad (3.6)$$

となる。 $\sum_{k=1}^N X_k = 1$, $\frac{X_k}{X_i} = \frac{Z_k}{Z_i}$ より X_i は次の式より求まる。

$$X_i = \left[\sum_{k=1}^N \frac{X_k}{X_i} \right]^{-1} = \left[\sum_{k=1}^N \frac{Z_k}{Z_i} \right]^{-1} \quad (3.7)$$

また $Z_i(t)$ が求まったとすれば

$$\sum_{k=1}^N E_k X_k = X_i \sum_{k=1}^N E_k \frac{X_k}{X_i} = X_i \sum_{k=1}^N E_k \frac{E_k}{Z_i} \equiv X_i \xi_i(t)$$

$$\sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} X_\ell = X_i \sum_{\ell=1}^N \varphi_{i\ell} \frac{Z_\ell}{Z_i} \equiv X_i \phi_i(t)$$

と書き変えると、 $\xi_i(t)$, $\phi_i(t)$ は既知関数であり (3.1') 式は次の様に変形される。

$$\frac{dX_i}{dt} = [W_i + \phi_i(t)] X_i - \xi_i(t) X_i^2$$

これは Bernoulli 型の微分方程式である。解は

$$X_i(t) = \frac{P_i(t)}{\int_{\alpha}^t \xi_i(\tau) P_i(\tau) d\tau}$$

となる。

α は初期条件によって決まり $P_i(t)$ は

$$P_i(t) \equiv \exp \left[\int_0^t (W_i + \phi_i(\tau)) d\tau \right]$$

である。

さて (3.6) 式を解こう。この式は

$$\frac{dZ_i}{dt} = \sum_{\ell=1}^N A_{i\ell} Z_\ell \quad (3.6')$$

$$A_{i\ell} \equiv W_i \delta_{i\ell} + \varphi_{i\ell}$$

と書き直せる。行列形式で書けば、

$$\frac{d}{dt} \underline{\underline{Z}} = \underline{\underline{A}} \underline{\underline{Z}}$$

講義ノート

簡単の為に、 $\underline{\underline{A}}$ の固有値は縮退していないと仮定する。

$$\lambda_1 > \lambda_2 \cdots \lambda_N$$

このとき $\underline{\underline{A}}$ を対角化する行列 $\underline{\underline{S}}$ が存在し

$$\underline{\underline{A}} = \underline{\underline{S}} \underline{\underline{D}} \underline{\underline{S}}^{-1}$$

$$\underline{\underline{D}} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & & 0 \\ & \lambda_2 & \\ 0 & & \ddots \\ & & & \lambda_N \end{pmatrix}$$

(3.6') の解は

$$\underline{\underline{Z}}(t) = e^{\underline{\underline{A}}t} \underline{\underline{Z}}(0) = e^{\underline{\underline{S}} \underline{\underline{D}} \underline{\underline{S}}^{-1} t} \underline{\underline{Z}}(0) = \underline{\underline{S}} e^{\underline{\underline{D}}t} \underline{\underline{S}}^{-1} \underline{\underline{Z}}(0)$$

となることが簡単に示せ、成分で表示すれば

$$Z_i(t) = \sum S_{ij} e^{\lambda_j t} (S^{-1})_{jk} Z_k(0) = \sum_{k=1}^N a_{ik} e^{\lambda_k t}$$

$$a_{ik} \equiv \sum_{j=1}^N S_{ij} (S^{-1})_{kj} Z_j(0) \quad (3.7)$$

この (3.7) 式から $t \rightarrow \infty$ での漸近解を求めると

$$Z_i(t) \sim a_{i1} e^{\lambda_1 t} \quad (\lambda_1 = \text{Max } \lambda_i) \quad 0 \leq i \leq N$$

故に

$$\frac{X_i}{x_1} = \frac{Z_i}{Z_1} \sim \frac{a_{i1}}{a_{11}} = \frac{S_{i1} \sum_{j=1}^N (S^{-1})_{1j} Z_j(0)}{S_{11} \sum_{j=1}^N (S^{-1})_{1j} Z_j(0)} = \frac{S_{i1}}{S_{11}} \quad (3.8)$$

$$\underline{\underline{u}}_1 \equiv \begin{pmatrix} S_{11} \\ S_{21} \\ \vdots \\ S_{N1} \end{pmatrix}$$

は λ_1 に対応する $\underline{\underline{A}}$ の固有ベクトルである。そこでこの $\underline{\underline{u}}_1$ を、突然変異の起る割合が小さいと仮定して摂動計算で求めてみる。

$$\underline{\underline{A}} \equiv \underline{\underline{W}} + \underline{\underline{Q}}$$

$$\underline{W} = \begin{pmatrix} W_1 & & 0 \\ & W_2 & \\ 0 & & \dots & W_N \end{pmatrix}$$

$$\underline{\phi} = \begin{pmatrix} 0 & \phi_{12} & \dots & \phi_{1N} \\ \phi_{21} & & & \\ \vdots & & & \\ \phi_{N1} & & & 0 \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

と置いて $\underline{\phi}$ を \underline{W} の擾動とみなして、よく知られた方法により、 \underline{u}_1 を求めることができ、 X_i は

$$\frac{X_i}{X_1} \sim \frac{S_{i1}}{S_{11}} = \frac{\phi_{i1}}{W_1 - W_i} + \sum_{k=1, i} \frac{\phi_{ik} \phi_{k1}}{(W_1 - W_i)(W_1 - W_k)} + O(\phi^3)$$

となる。

この結果を使うことにより、 X_1 は

$$X_1 = \left[\sum_{k=1}^N \frac{X_k}{X_1} \right]^{-1} = \left[1 + \sum_{k=2}^N \frac{X_k}{X_1} \right]^{-1} \sim \left(1 + \sum_{k=2}^N \frac{\phi_{k1}}{W_1 - W_k} \right)^{-1}$$

$$\sim \left(1 + \frac{1}{W_1 - \bar{W}_k} \sum_{k=1}^N \phi_{k1} \right)^{-1} = \left(1 + \frac{A_1(1-Q_1)}{W_1 - \bar{W}} \right)^{-1} \sim 1 - \frac{A_1(1-Q_1)}{W_1 - \bar{W}}$$

となる。これから、たとえ生成度が最大の種であっても完全でないかぎり $t \rightarrow \infty$ の極値でもこの種が系全体を占めることはないことが理解できる。

Prof. Thompson の略歴

1941年シドニーに生まれ、1962年New South Wales 大学を卒業。62～64年同大学 Applied Mathematics Department の Teaching Fellow となる。その後2度渡米し72年よりメルボルン大学教授 (Mathematics)。Ph. D.

著書 "Mathematical Statistical Mechanics" (Macmillan, N. Y. 1972)