

不可逆過程のシステム理論と情報

青山学院大学 杉田元宜

(10月21日受理)

生体では遺伝子のDNAと蛋白質合成系の間に情報による相関がある。他方後者は化学熱力学や反応速度論の対象となる。この問題は生体と限らず一般に、速度論的な過程の間に情報による間接作用の相関があるとき、こういう系の統計熱力学はどのような形のものになるか、という形に一方では拡張され、他方ではこのように拡張された統計熱力学や不可逆過程の理論から生体を見るとどういうことになるか、という設問に発展させられよう。これを試みるのがこの報告の目的である。

1. Überschreitungのある系

Volmer¹⁾は過飽和など平衡から外れた系について、必ずしも平衡に進むものではないということを示し、踏み越え(Überschreitung)という概念を述べている。化学反応の場合

$$n_1 A_1 + n_2 A_2 + \cdots \rightarrow m_1 B_1 + m_2 B_2 + \cdots$$
$$\mu_I = \sum_i n_i \mu(A_i), \quad \mu_{II} = \sum_j m_j \mu(B_j) \quad (1.1)$$

としたとき、反応の方向は $\Delta\mu = \mu_I - \mu_{II}$ の正負できまるが、強度因子 ΔV は

$$\Delta V = \exp \frac{\mu_I}{kT} - \exp \frac{\mu_{II}}{kT} \quad (1.2)$$

できまり、反応のfluxは $J = \sigma \Delta V$ できまる。ここで $\sigma \doteq 0$ となるのが過飽和や凝平衡などの踏み越えで、 $\Delta\mu \neq 0$ でも $J \doteq 0$ となる。この σ は活性化状態の化学ポテンシャル μ^* による量²⁾で、活性化の自由エネルギーが大きいと σ は小さくなる。故にこの自由エネルギーに影響を及ぼし σ の値を左右するようなものは、物理的には情報の間接作用(Parametric forcing)とみてよい。間接作用というのは、 ΔV は一定で

も σ をかえると J は変化するのをさして、その変化を情報に対する応答とみることができる。これに対して ΔV の方は直接作用とみるのである。

熱力学の第2法則によると

$$\sigma < 0$$

となるものは存在しない。 $\Delta\mu$ を温度勾配の方向と対応させると、上の表現は Clausius の原理に似ている。生体ではこの第2法則は果して行われるか、多くの酵素の中には上の $\sigma < 0$ となるものはないだろうか、という疑問があるが、今堀和友氏が、ある研究会 (1971) で講演された所ではそういうものは一つもみつかっていない。これを聞いて思わずほっとした記憶がある。

J を応答と考えると、 ΔV が小さいと σ の変化に対して応答は小さい。Elsasser³⁾ は熱力学的平衡の近くでは酵素の制御作用もきかなくなるといっている。生体内の多くの反応坐標の中、中にはその方向だけ $\Delta\mu \doteq 0$ となるものがあったとしても、すべてについて $\Delta\mu \doteq 0$ はあり得ないので、酵素などの制御作用があり、情報の間接作用がはたらいっているわけである。各反応坐標 (拡散など空間的なものも含める) について、 $\Delta\mu J$ の和を考えると、これを T で割ったものがエントロピー生成になる。これに対して $\Delta\mu \doteq 0$ となる坐標は平衡坐標⁴⁾と呼ぶと、その坐標では化学平衡や膜平衡も行なわれていてよい。生体は全体としては平衡ではないので、こういうものを私は準平衡と呼んでいる。反応速度でも活性化状態との間に準平衡を考えている²⁾。

2. 不可逆系における状態とコンパートメント

空間的でない反応坐標では局所平衡の考え方を拡張して、いろいろの反応 J を一時凍結して考えることができよう。凍結する時間 τ は緩和時間に関係しているが、その状態で熱力学的な状態和を部分的に求め、それを全体にわたってかけあわせた積を以て不可逆系の状態和と定義しよう⁴⁾。そういうものにもとずいて (1.1) の化学ポテンシャル $\mu(A_i)$ など熱力学的な量を求め、それにより (1.2) の不可逆過程の強度因子を求めているので、こういう“闇然の前提”を生体にも及ぼそうというのである。上の τ という時間をどの程度にするかは case by case で、またこれが一義的にきまらないときは、いく種類かのちがった緩和時間の含まれる形になる。また生体では repressor がオペロンのレベルの反応に関係するときとか、mRNA がつくられるとき、分子の数は少な

いことが考えられる。そのときは small system の理論にまかせることにして、ここでは闇然の前提で一応おしてみることにする。

この前提に従って代謝物質の化学ポテンシャルを求めたとして、その形（関数形）と数値が大体同じ値になる範囲を熱力学的なコンパートメントと呼ぶことにする。生物学でいうコンパートメントはこれにもとずいて、もっとあらくしたようなものである。次に、この熱力学的なコンパートメントをその μ でラベルして、ある μ の所に入る粒子の数を考えると、平衡状態ならその数の平均値は大きい状態和を使って求められ、それからの揺ぎも計算できる。しかしこの考え方を平衡でない系にもって行こうとすると、粒子の出入のある小さな開放系を一時でも凍結することになり、少し都合が悪い。しかし平均の粒子数だけで考え、各コンパートメントの粒子数の変化を Kinetics の式を使ってかくことはできる。

例えばある反応坐標をU字管のように考えると、 μ_I , μ_{II} はその水位にあたる。ある i というコンパートメントを考え、その中のある物質の粒子数を n_i とかくと、その変化は

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} = \sum_j J_{ji} - \sum_k J_{ik} \quad (2.1)$$

という Kinetics の式であらわされる。ここで J_{ji} は j というコンパートメントからの flux である。生体ということを離れて考えると、平衡状態なら細目の平衡 (detailed balance) で各 $J_{ji} = 0$, $J_{ik} = 0$ となる。平衡でないとき、例えば水位の違う貯水池の間の系で、 n_i を水位のようにみると、平衡でない水位が (2.1) のような形の式に従って存在し変化している。生体は化学エネルギーの高い物質（負エントロピーではない）を摂取し、低い物質を排泄している。そういう外界を貯水池のようにみると、この開放系での物質の動きは (2.1) のような式であらわされるはずである。Heinmets⁵⁾ の計算機による simulation はそれを示していて、条件によっては開放系として考えられた細胞は成長し増殖を行うことができる（開放系は定常状態におちつく、など俗説である）。しかし状況によっては増殖などできないで、システムとしては崩壊してしまう。このことは示唆にとんでいるが、生体にこの考え方を適用するときコンパートメントのとり方に問題がおこる。

それは熱力学的なコンパートメントよりもっと大まかなものを考え、flux の J_{ji} など大すじのものにしぼって考える必要があることで、メタボリック・マップの各

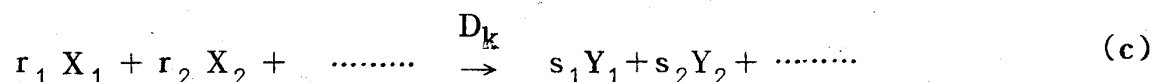
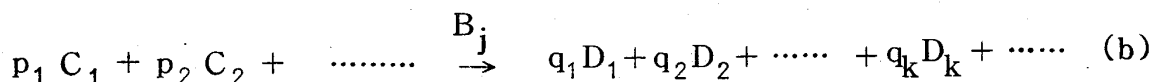
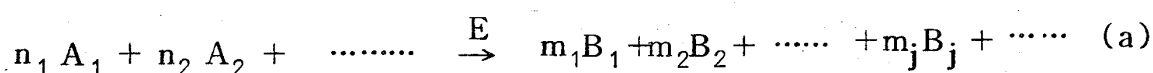
杉田元宜

駅にあたるものをコンパートメントすると、主要駅にかぎることになり、 J_{ji} も幹線だけにする。それでも定数パラメーター（反応恒数など、 σ に関係する量）は、生体内のものはわからない。その点では手の下しようがない。Heinmets は思い切った単純化をしたが、それでもコンパートメントの数は19になり、19元の連立微分方程式を超高速度アナログ計算機にかけるわけだが、パラメーターの数は30をこえ、それが見当もつかない。故に仮に熱力学的コンパートメントのようなこまかいものをとったとしたら方程式の数は大へんな数になり、パラメーターはそれ以上になるので、実際上何もできないことになる。しかし30くらいなら何とかかなり、パラメーターの組合せがきめ手で、試行錯誤であたえてみるとしても、その数値が不適当な組合せでは開放系として生長できない。このように条件をみたすものにはきびしい制約があつて、Heinmets はそれからシステム論的にパラメーターの値をきめている。

闇黙の前提がよいか悪いかわ、それは統計熱力学の方だけからは簡単にはいえないが、科学というものは結果をみて判断すべきで、平衡状態から外れている系の、各コンパートメントでの物質の動きが(2.1)に従って記述できるなら、この“前提”はよかったとみななければならない。今日の試みは粗いものだが、その可能性を否定する確固たる根拠はどこにもないようである。故にまずこれでよいのであろう。

3. 間接的な相互作用と情報

次のような反応系の相互作用を考えてみよう。



この(a), (b), (c) 3者の間に、エネルギー的な共役や物質的な関係（例えば1つの反応の生成物が他のものの前駆体になる）など簡単のためないものにしよう。ここで、 B_j や D_k はそれぞれの反応に触媒的に、または酵素に影響する形にはたらく情報物質とする。または代謝制御物質(regulatory metabolite)ともいえる。これらの物質は一方では反応生成物で、反応系の右辺にかかれ、メタボリック・マップではその中にくみこまれる。他方では情報物質として、 $\rightarrow$ のかたわらにかかれる。これをメタボ

リック・マップに組込んでかくと“混乱をおこす”ことがある。反応の式やマップの中の B_j や D_k と、反応路のかたわらに信号灯のようにかかれたものとを ……………→ でつなぐと、これは“情報の伝達路”になる。

B_j などは反応の σ に連続的に影響する（電気回路でいうと抵抗を連続的にかえる）場合もあり、非線型がきつくて ON・OFF 的にかえる場合もある（switching にあたる）。

また、deoxiribonucleoside-3-phosphate や ribo-nucleoside-3-phosphate が集って DNA や RNA となると、低分子のままある配列の活性化複合体の形をとって結合状態に入るとすると、その活性化状態の実現される確率は小さく、事実上その径路はエントロピー的な隘路でとざされる。しかし DNA の A, T, C, G の base sequence との相互作用（H-bond によるかどうかは別として）があると、対応する base sequence の活性化複合体は、大きい確率で実現される。つまりその径路はエントロピー的に開かれる。これが“遺伝情報の役目”である⁶⁾。

触媒は可能な（ ΔV がきいている）反応の速度を σ をとおして左右するだけであるが、RNA が分解するとき、合成されるときとで酵素が違ふようである。故に上り線専用、下り線専用ということがあるのであろうか。実はそうではなくて、これはそれぞれの酵素が反応坐標で $\Delta\mu > 0$ か $\Delta\mu < 0$ か、とか DNA が存在するか等々の状況で影響されるためではないかと思われるが、詳細は検討を要することである。

物理学では“直接作用によるシステム”は従来から考えられていた。周期律は原子を一つのシステムとみたとき、原子番号の変化でシステム特性が変わることを示している。しかし“間接作用によるシステム”という考え方には不慣れで、そういうシステムの“機能”を考えるような点ではさらに不十分だった。しかし生体ではそういう機能が特徴である。そこでこのような間接作用の系の“システム理論”を次に考えてみることにする。

4. 閾値論理と階段関数近似

数理的には (2・1) の微分方程式で複雑なシステムの特徴が扱えそうであるが、現実には極めて困難で、そのシステム特性を見るには次の便法が考えられる。いま $x = x_c$ という閾値を考え

杉田元宜

$$x \geq x_c \quad \text{なら} \quad b(x) = 1$$

$$x < x_c \quad \text{なら} \quad b(x) = 0$$

という2値の関数 $b(x)$ を考えよう。これより A があれば B ができるという論理は

$$b(B) = b(A)$$

次に $A \xrightarrow{E} B$

という酵素反応を考えると、 A と E が存在すれば B ができるという論理は

$$b(B) = b(A) \wedge b(E) \quad (4.1)$$

ここで $\wedge$ は記号論理の AND である。この関係は $A \rightarrow B$ が定常な flux になるときのもので、途中の段階では τ という delay を入れて扱える場合もある。次に

$$B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow \dots \rightarrow N$$

と反応が進んで、 N が E に影響するとき

$$b(E) = b(N) \quad (4.2)$$

とすると、 t という時刻の $b(N)$ は

$$b(N, t) = b(B, t - \tau) \quad (4.3)$$

となるので、(4.1)、(4.2)、(4.3) より

$$b(B, t) = b(A) \wedge b(B, t - \tau) \quad (4.4)$$

となる。これを回路図であらわすと図1のようになる。これより $t=0$ で $b(B) = 1$ ならあとひきつづいて $b(B) = 1$ となり、はじめ $b(B) = 0$ なら、あとひきつづいて $b(B) = 0$ にホールドされる。この関係は一見不可逆過程のようであるが、それは回路のシステム特性によることで、

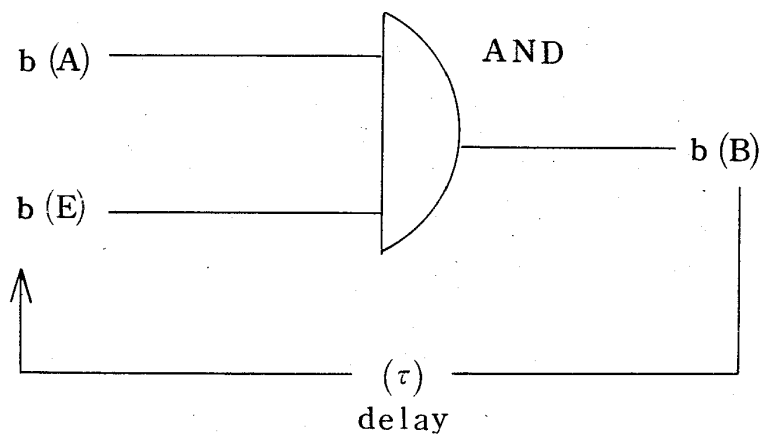


図 1

熱力学的なものとは性質が違っている。生体の反応系にこの種の回路モデルを考える⁷⁾ことは、1961年ころからで、私は分子オートマトンという考え方を述べている⁸⁾が、これは Goodwin⁹⁾や Stahl¹⁰⁾その他の人々により評価もされているが、批判もうけている。しかし上のように閾値論理を使う限界をはっきりさせた上で、これと定量的なものとの関係は、あとで述べるように階段関数近似やハイブリッド系で考えておけばよいことである。この種の回路特性より分化、その他の不可逆的な切替がおこり、Jacob や Monod の理論的見通しもあるが、とにかくこれを熱力学的な不可逆性と混同しないことが必要で、混同すると見当違いのことになる。

(4.4) は (2.1) の微分方程式で考えると、定常状態が2つある場合にあたっている。(2.1)の右辺が定常状態で3または4の根をもつとき単純な閾値論理の代りに(牧島象二博士に従って)4値論理を使うことも考えられる。2値論理というのは連続量をAD変換して1次近似をとったことにあたる。これに対して4値論理はAD変換の2次の近似までとったことにあたる。

このような方法で Jacob-Monod の分化に対する考え方をさらに進めようとする試み¹¹⁾については、ここでは省略する。

閾値論理の限界について、例えば論理和では、あるコンパートメントへの入力を

$$Q_1 = \alpha_1 b_1 + \beta_1 \bar{b}_1, \quad Q_2 = \alpha_2 b_2 + \beta_2 \bar{b}_2$$

という階段関数であらわしたとき、

$$\alpha_1 \gg \beta_1, \quad \alpha_2 \gg \beta_2$$

なら $Q_3 = Q_1 + Q_2$ という入力は

$$b_3 = b_1 \vee b_2 \tag{4.5}$$

という論理和を使って ($\vee$ は OR の記号)

$$Q_3 = r b_3 + \delta \bar{b}_3 \tag{4.6}$$

という階段関数近似ができる。ここで

$$r = (\alpha_1 + \alpha_2) \vee (\alpha_1 + \beta_2) \vee (\alpha_2 + \beta_1), \quad \delta = \beta_1 + \beta_2$$

また論理積については，入力が $Q = \alpha b_1 + \beta \bar{b}_1$ で出力が

$$(k + k_1 b_2 + k_2 \bar{b}_2) x$$

となるとしよう。x は等価系のタンクの水位にあたるとしよう。k = const として， $Q' = (k_1 b_2 + k_2 \bar{b}_2) x$ という出力を考えると，定常状態でかつ $\alpha \gg \beta$ ， $k_1 \gg k_2$ なら

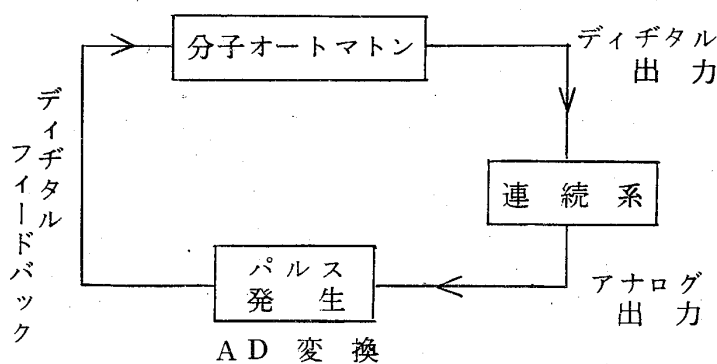
$$b_3 = b_1 \wedge b_2 \quad (4.7)$$

という論理積を使って

$$Q' = r b_3 + \delta \bar{b}_3 \quad (4.8)$$

という階段関数で近似的に表わすことができる。これらの式は定常状態のシステム特性を考えると便利である。過渡的なことは delay を入れて扱えばよいことになる。

故にシステム全体をにらんで，大事な所はオートマトンとして扱いながら，連続量的なことや過渡的なことは，図 2 のように hybridize させた連続系（アナログ計算機でもよいし，微分方程式をとくソフトウェアでもよい）で修正して行くことを考えればよいのである。



連続系では酵素がオン，オフ制御をうけるか，アイソザイムがあると，反応恒数 k が

$$k = \sum_i k_i g_i$$

の階段関数で制御される。 $g_i = 1$ は i というオペロンがはたらいていることを示す。

図 2

5. 情報理論との関係

情報理論はすばらしい理論であるが，これを使うときには注意が必要である。情報とは“応答の期待できるもの”で，そうでないと“まじない”にもならない。所でこの応答に関するエネルギーは原則として情報に関するものとは別系統である。これから“情報は物質ともエネルギーとも別のもの”という俗説が生じたのであろう。情報とは，本

来その応答のもたらされる可能性が物質的にも、エネルギー的にも潜在しているシステムにおいて、それとは別系統のものが伝達され、その間接作用でこの可能性を現実の応答に trigger するような、そういう“物理的、化学的なはたらき”で、情報とは常にそういうシステムを背景として考えられるものなのである。NaCl なら背景と無関係に考えることもできよう。しかし情報はたとえば停電したり、回路がこわれたりしたら、もはや情報ではなくなってしまう。

情報工学ではこのような背景を理論的に考えたり、整備したり、設計したりする必要がある。この背景となる系の複雑さの程度を推測するために、その区別できる各応答に対する情報（区別され得る時系列）をその出現頻度だけで考え、それを stochastic に発信する擬似情報を考えるのである。電信では有意の信号を送るわけで、stochastic なものなど送るわけではないが、その信号のノイズに対する安定さとか、冗長さのこととか、チェック・システムをどうするか、漢字カナまじりではどうするか等々の設計や、料金計算などしようとする、こういう擬似情報で考えることが有効になってくる。それにより形態的な複雑さの程度などを量的にはかろうとしはじめたのは画期的なことで、漢字カナまじりではどの程度に複雑になるかと思うと、せいぜい12ビットですむこともわかってきた。所でこの複雑さの程度は統計力学でいうと形態数に相当していて、その対数関数で情報のエントロピーを考えている。この所も統計熱力学の考え方に似ているが、熱力学では熱運動の結果 stochastic になるので、性格が少し違っている。

このように現実の情報ではなく、擬似情報を使って計量化をはかろうとした卓見を味うには、それはあくまで量的にはかる目的のためだ、ということを常に念頭におく必要がある。それを忘れて、有意の応答と結びつけて情報を考えなければならないとき、無理して確率的な考え方でこじつけようとするのは愚かなことである。情報工学で“量としての側面”を洞察したのは偉大なことであるが、Shannon も戒しめているように、そのやり方を一つ覚えしたり、拡張解釈に走るようなことはさけなければならない。

情報理論と統計力学の形式面の類似にひきずられて、これを熱力学と無理に結びつけるのは感心できないが、統計熱力学を情報理論の考え方で解釈しなおすことは意味のあることであろう。なお“情報は物質でもエネルギーでもない”ので、物理的にも正体不明のものだという俗説に対しては、ではエントロピーは何かということになる。これも物質でもエネルギーでもないが、歴然とした物理量で、正体不明のものではない。物理的には情報は“応答の所で不可逆過程と結びつく”。故に私は不可逆過程を支配する活

性化の自由エネルギーと情報とを関係づけようとしているのである。

7. まとめの言葉

1950年頃私は最大原理を生物に及ぼそうとしたことがある¹²⁾。しかし生体では個体発生の時などDNAが制御テープのようにはたらいいて、熱力学的に optimum を求めて過程が進んでいるわけではない。寄生虫の奇妙な生活史にしても、このように理解すべきもので、長い目でみてそれが有利だとすると、進化の過程でふるわれて、そういうものが生きのこったのであろう。故に生物学的にそうなったので、熱力学で無理に解釈すべきことではない。生体は外系の自由エネルギー（栄養など）を消費している開放系であるが、単純に熱力学から何かをいうべきことではなさそうである。無生物系の不可逆過程で空間的な構造があらわれるのは、物理学としては面白いが生物学的にはどういう意味があるであろうか。

情報の間接作用の下にある不可逆過程の熱力学が確立され、そういう相互作用をもったもののシステム理論ができると、こういったことは解明されて行くであろう。

文 献

- 1) M.Volmer, Kinetic der Phasenbildung (1939).
- 2) S.Glasstone, K.J.Laidler & H.Eyring, The Theory of Rate Processes (1942).
- 3) W.M.Elsasser, Physical Foundation of Biology (1958)
- 4) 杉田元宜, 熱力学及び分子統計論 (1957, 南江堂)
- 5) F.Heinmets, Analysis of Normal and Abnormal Cell Growth (1966).
- 6) 杉田元宜, 岡山誠司, 情報科学 (1970, 朝倉)。
- 7) M.Sugita, J.Theor. Biol. 1 (1961) 415; —, Proc. Theor. Phys. Suppl. 17 (1961) 143.
- 8) M.Sugita, J.Theor. Biol. 4 (1963) 179; 5 (1963) 412; 13 (1966) 330; —, Helgoländer Wiss. Meeresunters. 14 (1966) 78.
- 9) B.C.Goodwin, Temporal Organization in Cells (1963).

- 10) W.R.Stahl, J.Theor. Biol. 8 (1965) 371.
- 11) 杉田元宜, 蛋白質, 核酸, 酵素 16 (1971) 492.
- 12) 杉田元宜, 小林埋研報告 1 (1951) 88.