

課題1の回答

データNo.	測定値
1	2.32
2	2.05
3	2.26
4	2.11
5	2.38
6	2.44
7	1.97
8	2.32
9	2.15
10	2.05

単位: μM

ある人が細胞内のあるタンパク質の濃度を10回測定して、右の図のような結果を得た。この実験における母集団の期待値を95%の信頼区間で推定せよ。

まず、平均値と標準偏差 ($n - 1$ で割った方) を求める。

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_i X_i = 2.205$$

$$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_i (X_i - \bar{X})^2} = 0.160$$

データNo.	測定値
1	2.32
2	2.05
3	2.26
4	2.11
5	2.38
6	2.44
7	1.97
8	2.32
9	2.15
10	2.05

確率変数Uを以下のように置くと、それは自由度9のt分布に従う。

$$U = \frac{(\bar{X} - \mu)}{S/\sqrt{n}}$$

t分布表から、95%の信頼区間は

$$P(-2.262 \leq U \leq 2.262) = 0.95$$

ゆえに、

$$-2.262 \leq \frac{(\bar{X} - \mu)}{S/\sqrt{n}} \leq 2.262$$

$$2.205 - 2.262 \frac{0.160}{\sqrt{10}} \leq \mu \leq 2.205 + 2.262 \frac{0.160}{\sqrt{10}}$$

$$\underline{2.09 \leq \mu \leq 2.32}$$

母集団の期待値(≈真の値)はこの区間にあると推測される!

課題2の回答

大腸菌と粘菌の共生過程について、大腸菌の遺伝子発現の変化をマイクロアレイで測定した。大腸菌のpykA遺伝子の発現量が共生状態と単独状態において変化したと言えるか、t分布を利用して有意水準5%で検定せよ。

共生状態(X)

データNo.	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
測定値	353.1	284.7	262.2	350.0	393.9

単独状態(Y)

Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
353.3	452.0	402.1	330.8	305.0

単位: 絶対単位

共生状態と単独状態の母集団の期待値 μ_A, μ_B が等しいという帰無仮説

$$\mu_A = \mu_B$$

を立て、これが棄却できるかをt分布を利用して検定する。
最初に、得られたデータから、統計量を計算する。

$$\bar{X} = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 X_i = 328.80, \quad \bar{Y} = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 Y_i = 368.64$$

$$S = \sqrt{\frac{1}{5+5-2} \left(\sum_{i=1}^5 (X_i - \bar{X})^2 + \sum_{i=1}^5 (Y_i - \bar{Y})^2 \right)}$$
$$= 56.40$$

$$U = \frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_A - \mu_B)}{\sqrt{\left(\frac{1}{5} + \frac{1}{5}\right) S^2}} = -1.118$$

データ数が $n = m = 5$ なので、統計量 U は自由度 $8 (= 5 + 5 - 2)$ の t 分布に従う。

t 分布表より、自由度が 8 、有意水準が 5% の棄却域は、

$$U < -2.306, 2.306 < U$$

となる。

実験から得られたデータから計算した U は -1.118 であり、これは棄却域に入らない。ゆえに、

帰無仮説 $\mu_A = \mu_B$ は棄却することが出来ない。



共生状態と単独状態で *pykA* 遺伝子の発現量は異なるとはいえない。

課題3の回答

ある人が6面体サイコロをつかった賭け事をしていたが、どうも出る目に偏りがあるように思える。そこで、試しに120回サイコロを振って、その出た目を記録したのが下の表である。ここから、このサイコロの各面が出る確率が等しくないと言えるか、有意水準5%で検定せよ。

出た目	1	2	3	4	5	6
回数	26	22	22	14	25	10

サイコロの出る目が等しいと仮定して期待値を計算すると、

出た目	1	2	3	4	5	6	合計
回数	26	22	22	14	25	10	119
比率	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1
回数	19.83	19.83	19.83	19.83	19.83	19.83	119

カテゴリ数は6となるので、統計量T

$$T = \sum_{i=1}^k \frac{(X_i - np_i)^2}{np_i} = \sum_{i=1}^k \frac{(\text{観測値}_i - \text{期待値}_i)^2}{\text{期待値}_i}$$

は自由度5の χ^2 分布に従う。ここで、 X_i , np_i はi番目のカテゴリの観測値と期待値をそれぞれ示す。

分布表から有意水準5%の棄却域を求めると、 $T > 11.07$ となる。また上の観測値から統計量Tを求めると $T = 10.33$ となるので、棄却域には入らない。

ゆえに、この観測値から「このサイコロの各面が出る確率は1/6である」という仮説は棄却できない。

今後3週間の講義内容

- 構成的生物学の考え方
 - 分子生物学の問題点
 - 生物システムにおける普遍的な性質
- コンピュータシミュレーションによって生物システムをどのように理解できるか？
 - 力学系の考え方
 - チューリングパターン
 - 細胞分化モデル
 - 細胞内ダイナミクスの普遍統計則

分子生物学

分子生物学の目的は、生命現象を分子レベルで記述することである。

具体的な戦略としては：

1. ある生命現象を理解したい場合、まずその現象にとって重要であると思われる分子や遺伝子を探し、その機能を明らかにする。
2. こうした分子や遺伝子は単体で働いているのではなく、他の分子との相互作用を通じて働いている。そこで、その他の要素との相互作用がどのようになっているか調べる。
3. 多くの場合、相互作用している要素の数は膨大になるので、その相互作用の組み合わせの中からどのようにして目的の機能が現れるかを解析する。

となる。

例：NGF(nerve growth factor)のシグナル伝達

deleted based on copyright concern.

<http://clinicalpharmacy.pha.nihon-u.ac.jp/> より

枚挙主義(オーム主義)

分子生物学の立場では、重要な分子とそれらと相互作用している分子を調べ上げることが必須である。しかし、調べれば調べる程に、重要な分子や相互作用している分子の数は膨大になっていった、その結果、実験技術の進歩もあり、とりあえず分子やその間の相互作用を全て枚挙しようという流れが生じた。

- ゲノム(全ての遺伝情報を)
- プロテオーム(全てのタンパク質を)
- トランスクリプトーム(全ての遺伝子発現を)
- メタボローム(全ての代謝物質を)
- インタラクトーム、システオーム、フィジオーム、などなど

枚挙主義の問題点

1:どこまで枚挙すれば良いのかが明確でない

例えば要素間の相互作用を枚挙しようと考えたとする。それだけでも組み合わせが膨大となるが、さらに相互作用に状況や文脈依存性があると、簡単に組み合わせ数が発散してしまう。それが判っている状況で、どこまで枚挙すれば幸せになれるのかが不明である。

2:要素や相互作用を枚挙すること、その系を理解することは別の次元の営みである。

BZ反応 (Belousov-Zhabotinsky反応)

1951年、ロシアの科学者、Belousovが生物の代謝経路(クエン酸回路/TCA回路)を模倣した化学反応系を考案し、実験を行ったところ、溶液の色が時間的に振動することを発見した。1964年になって、同じくロシアのZhanotinskyが追試を行い、この現象が正しいことを確認、以降この現象はBelousov-Zhabotinsky反応と呼ばれる。

deleted based on copyright concern.

http://www.chem.scphys.kyoto-u.ac.jp/nonnonWWW/ki_tahata/より

deleted based on copyright concern.
unspecified quotation.

この溶液をメンブランフィルター(目の細かい紙のようなもの)に染み込ませ静かに置いておくと、図のようなパターン(target pattern)が見られる。酸化状態の部分がだんだんと伝播していくように見える。

BZ反応を2変数で記述する: オレゴネーター

BZ反応には30種類以上(100種類ともいわれる)の反応物質が関与し、その全貌はいまだに不明である。

しかしながら、反応物質の時間的変動、同心円やらせん状の空間パターンといった性質は、以下のオレゴネーターと呼ばれる2変数モデルで全て記述できる。

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{1}{\varepsilon} \left\{ u(1-u) - fv \frac{u-q}{u+q} \right\} + D_u \nabla^2 u & u: \text{HBrO}_2 \text{の濃度} \\ & & v: [\text{Fe}(\text{phen})_3]^{3+} \text{の濃度} \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= u - v + D_v \nabla^2 v & D_u, D_v: u, v \text{の拡散係数} \\ & & \varepsilon, q, f: \text{パラメーター} \end{aligned}$$

オレゴネーターの計算機シミュレーション

deleted based on copyright concern.
unspecified quotation.

BZ反応の振動 / パターンのダイナミクスの本質は、
この2変数の微分方程式で記述できる！！
(他の100種類の化学物質を枚挙することに意味はない！)

粘菌の集合パターン

deleted based on copyright concern.
unspecified quotation.

細胞性粘菌は飢餓状態になると互いに誘引物質(cAMP)を出し合い、
集合して孢子を形成する子実体と呼ばれる細胞集団を形成する。その
子実体を形成する過程での集合パターンは、図のようにBZ反応と同じ
ようならせん状のパターンを示すことがある。この現象は、反応拡散系
と呼ばれるBZ反応と同じクラスの現象として記述できる。

理解するとは？

- BZ反応の例では、全ての反応物質を枚挙することとは関係なしに、その一部を切り出すことによって系のダイナミクスの理解がなされた。
- 科学史上、系の要素を枚挙をすることによって、その系の理解がなされたという例はない。
- むしろ、細部の要素に依存しない一般則を導くことこそが、その系を理解するということである。例えば、
 - ニュートン力学は、惑星の運行データから、惑星であろうが何であろうが成り立つ法則を導くことによって得られた。
 - 化学では、全ての化学物質を同定する以前に、一般的な反応論として確立された。
 - ある歴史を理解するために、その時代の出来事を全て枚挙することは意味をなさない。むしろその出来事の因果の中からその時代を記述する適切な集合を切り出してることが重要である。

生命システムに一般則はあるか？

要素やそれらの関係を単に枚挙するのではなく、そこから一般則を切り出すことによって、我々は系を理解することができる。

しかし現状の生物学では、分子や関係性を枚挙することは進行するが、そこから一般則を切り出すという方向には進んでいない。



一般化を拒む大きな理由は、今ある生物は長い進化の過程を経ているということである。進化の過程では、さまざまな偶然の要素が積み重なって固定されていく。そのような偶然の積み重ねの中から、一般則を切り出すことは容易ではない。

生命システムに一般則はあるか？

では、生命システムは全て偶然の組み合わせで、そこに一般則は存在しないのであろうか？



いや、そこには生命システムとして維持されるための偶然ではない何か**必然的な性質**があるはずだ！

例えば、遺伝情報を次の世代に伝えるためにDNAという分子が使われているのは、単なる偶然であろう。しかし、次の世代として同じような状態を持つ細胞を安定して複製するためには、現存する遺伝子システムのような情報伝達システムは必須であるかもしれない。

(他の惑星で生命が見つかったときに、それは我々が知っている遺伝暗号系のような情報伝達システムをもっているであろうか？)

普遍性 (Universality)

システムにある条件を課したとき、ある性質が系の細部に依存せず常に成り立つとき、それを**普遍的な性質**と呼ぶ。

例えば、熱力学は平衡状態に安定であるという条件を課したときに、系の細部に依存せずに成り立つ普遍的な性質である。



例えばダーウィンの進化論は、構成要素が競合しながら変異するような系では、普遍的に成り立つと考えられる。

では、我々が知っている生命というシステムに何らかの普遍的な性質は存在するのであろうか？

どのようにしたら、その普遍的な性質を切り出せるのであろうか？

構成的生物学

- 理解したいことは、細部によらずに生命システム一般にあてはまる性質である。
- ゆえに、そのような性質の探求には、現存する生物にこだわる必要はない。
- むしろ、現存する生物では偶然の要因が積み重なっているため、そういった歴史から自由なシステムの方が、一般的な性質を切り出すには望ましい。
- そこで、最低限の性質を共有するようなシステムをこちらで**構成して**、その系を用いて一般的な性質を探求することにする
- そのようなアプローチを**構成的生物学**と呼ぶ

ある条件を満たせば普遍的に出現する性質であるならば、現存する生物でなくても、同じ条件を満たせば人工的な実験であろうとも、計算機内でのシミュレーションであろうとも、同様に出るはずである。

現在進行中の構成的生物学研究の例

テーマ	実験	理論	普遍的問いかけ
複製系の構築	DNA合成酵素を用いた人工複製系	少数分子増殖系の理論	情報の起源 進化可能性
細胞系の構築	増殖するリポソーム	増殖可能なネットワークの進化	再帰増殖条件 ネットワーク進化
細胞分化の構築	大腸菌の分化	相互作用に基づく分化理論	発生の安定性 分化の不可逆性
発生の構築	アクチビン濃度制御による発生過程構築	多細胞系での位置情報生成	形態形成の安定性
多細胞生物の構築	大腸菌の多細胞化	細胞集団の再帰増殖	細胞集団の再帰性
進化の構築	大腸菌の進化実験	表現型の遺伝型固定理論	遺伝情報への表現型の固定
共生の構築	粘菌と大腸菌の共生系	複数力学系の合体問題	システム合体による可塑性回復

複製系の構築・細胞系の構築

問い: DNAによる遺伝システムのように、一部の(少数の)分子が情報を担うようなシステムは偶然か必然か？

自己複製する細胞系において、細胞内の反応ダイナミクスが従わなくてはならない性質というものは存在するか？

戦略: 自己複製できる細胞を人工的に構成し、そこで必然的に成り立つ性質を探る。

実験

- ・試験管と自己複製分子を用いた人口複製系
- ・自己複製するリポソーム(脂質二重膜からなる中空の構造体)の作成

シミュレーション

- ・外部から栄養を取り込みながら自己複製する細胞系を計算機上に構成

deleted based on copyright concern.

分裂するリポソーム 東京大学 菅原グループ

細胞分化の構築・発生の構築

問い: 多細胞生物の発生過程は多少の摂動(外乱)があっても大抵うまくいくという安定性を持つ。この発生過程の安定性は、進化の過程での奇跡のような偶然であろうか、あるいは発生過程がもつ必然的な性質であろうか？

戦略: 発生過程を人工的に構成し、そこで必然的に成り立つ性質を探る。

実験

- ・大腸菌集団の相互作用による分化
- ・アクチピンの濃度制御による多様な組織の構成

シミュレーション

- ・相互作用によって状態が多様化する細胞集団を計算機上に構成

deleted based on copyright concern.

Shapiro et. al (2003)

deleted based on copyright concern.

東京大学 浅島グループ

多細胞生物の構築

問い: 多細胞生物は進化の過程で何度も独立に現れたが、共通して、次の世代を形成する過程で少数の未分化細胞からの安定な発生過程を持つ。この性質は必然であろうか？

戦略: 多細胞生物を人工的に構成し、そこで必然的に成り立つ性質を探る。

実験

・大腸菌による多細胞生物の構成 (大阪大学 四方グループ)

シミュレーション

・相互作用する細胞集団での、多細胞生物としての生活環を計算機上に構成

進化の構築

問い: 生物は進化の過程で、離散的な状態を持つ「種」という単位に別れていく。この離散的な状態を持つ「種」が出現することは、進化の過程での必然であろうか？

戦略: 進化の過程を人工的に構成し、そこで必然的に成り立つ性質を探る。

実験

- ・大腸菌集団の進化過程の構成(大阪大学 四方グループ)

シミュレーション

- ・相互作用する細胞集団の進化過程を計算機上に構成

共生系の構築

問い: マメ科の植物と根粒菌のように、異なる生物種が共生関係を築き、互いに依存して分離ができなくなるような状態となる。元来は単独で生きていた生物が、どのようにして共生関係を構築できるのでしょうか？そこになにか一般的なダイナミクスの変化はあるのでしょうか？

戦略: 共生系を人工的に構成し、そこで成り立つ性質を探る。

実験

- ・大腸菌と粘菌の共生過程の構成(大阪大学 四方グループ)

シミュレーション

- ・ことなる内部反応ネットワークを持つ細胞が相互作用によって共生状態になる系を計算機上に構成

Deleted based on copyright concern.

まとめ:偶然と必然

- 生命システムの性質が、全て偶然の要素で決まっていたら、我々はそれを理解する方法はない。
(「この性質の本質はなにか?」という問いに「それは、進化の過程の奇跡ですよ」と答えられると、反論できない)
- しかし、生命システムには単なる偶然の奇跡ではなく、それが持たなくてはいけない必然としての性質があるはずだ。
- その必然的な性質を理解することは、今ある生物を詳細に調べるだけでは難しい。(偶然と必然を切り分けることが難しい)
- そこで、進化という偶然の過程から自由な、こちらで構成した系を用いて、生命システムが必然的に持つ性質を理解するという戦略を考える。その立場を構成的生物学と呼ぶ。
- 構成生物学で探求するのは、ある条件が成り立てば一般的に成り立つ法則である。ゆえに、同じ条件を課せば、実験的に構成した系でも計算機上に構成した系でも同じようにその法則を切り出してくれるはずだ。