

生物が持つ時計

長谷川禎彦・講師
情報理工学系研究科
電子情報学専攻





概日時計 CIRCADIAN CLOCK

生物には時計がある

- 生物における振動現象
 - **概日時計** (~24時間)
 - 心臓 (~1秒)



概日時計



- 概日 = おおよそ一日
 - Circadian clock (circa おおよそ : ラテン語)
- 24時間周期
- 人の行動を制御している
 - 摂食, 睡眠等



- 生物学的側面
 - 起源
 - どこにあるか
- システム的な側面
 - 振動のメカニズム
 - 「生物」としても難しさ

概日時計の起源



- 太古の地球は紫外線が多かった
 - “Escape from light” 仮説
 - 有害な紫外線から逃げるため
 - DNA複製を夜に行う

概日時計



- 窒素固定，光合成
 - **酸素発生型光合成**と**嫌氣的窒素固定**をひとつの細胞で両立
 - 窒素固定：空気中の窒素を，窒素化合物（アンモニア、硝酸塩、二酸化窒素など）に変換するプロセス
- 夜行性の動物
 - 昼は明るいため天敵に捕食されやすい

概日時計の場所



生物	場所
ほ乳類	視交叉上核
鳥, 爬虫類, 両生類, 魚	網膜, 松果体, 脳内光受容細胞群

視交叉上核（しこうさじょうかく）

SCN : Suprachiasmatic nucleus



公開にあたり削除しました

<http://www.pnas.org/content/103/32/12150>



概日時計をシステムとしてみる 「システム生物学」

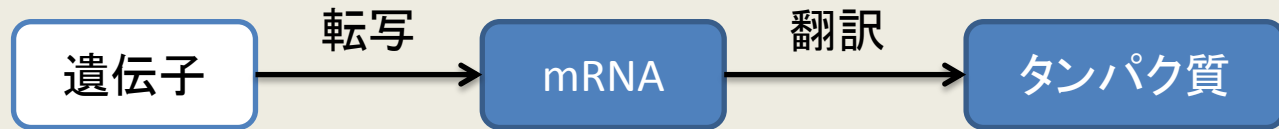
システム生物学 (Systems Biology)

- 生物を理論的・系統的に研究する分野



生物の普遍的な原理を
数理モデルによって探る

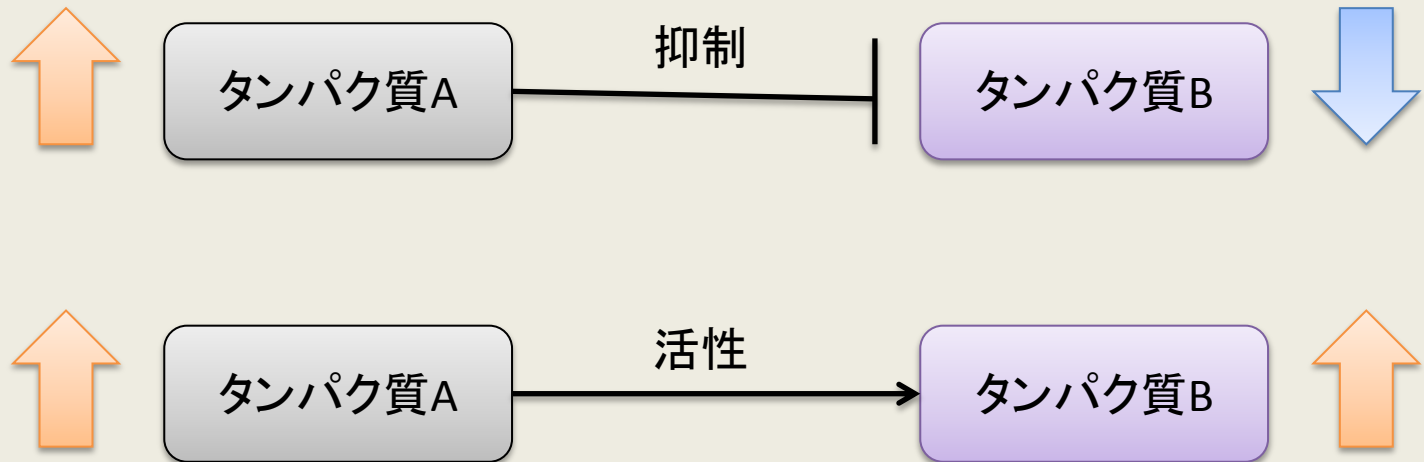
システム生物学と工学



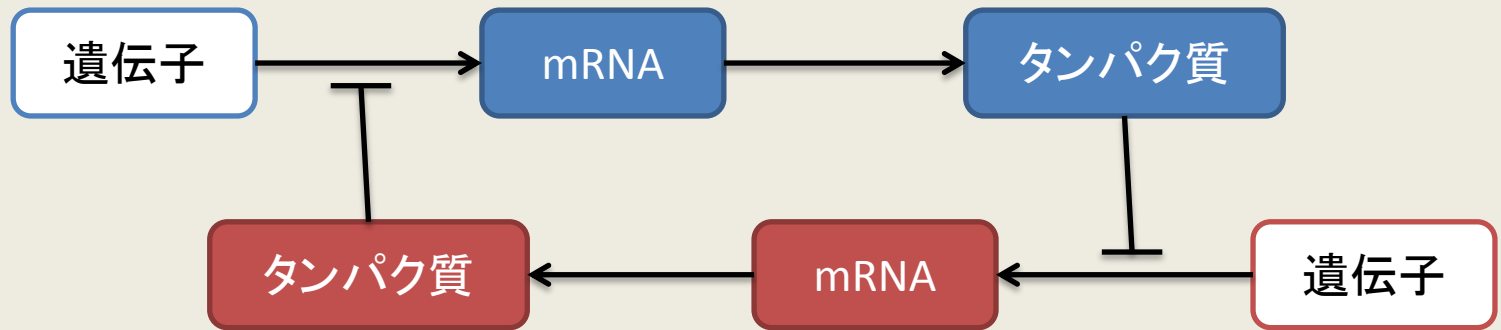
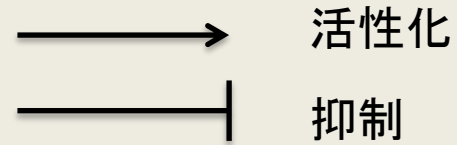
- 生物メカニズムではタンパク質が中心的役割を担う
- 遺伝子はタンパク質をコードしている
- 遺伝子の配列をmRNAに**転写**し, mRNAからタンパク質を**翻訳**する

システム生物学と工学

- タンパク質は他の遺伝子の働きを調整する（活性・抑制）



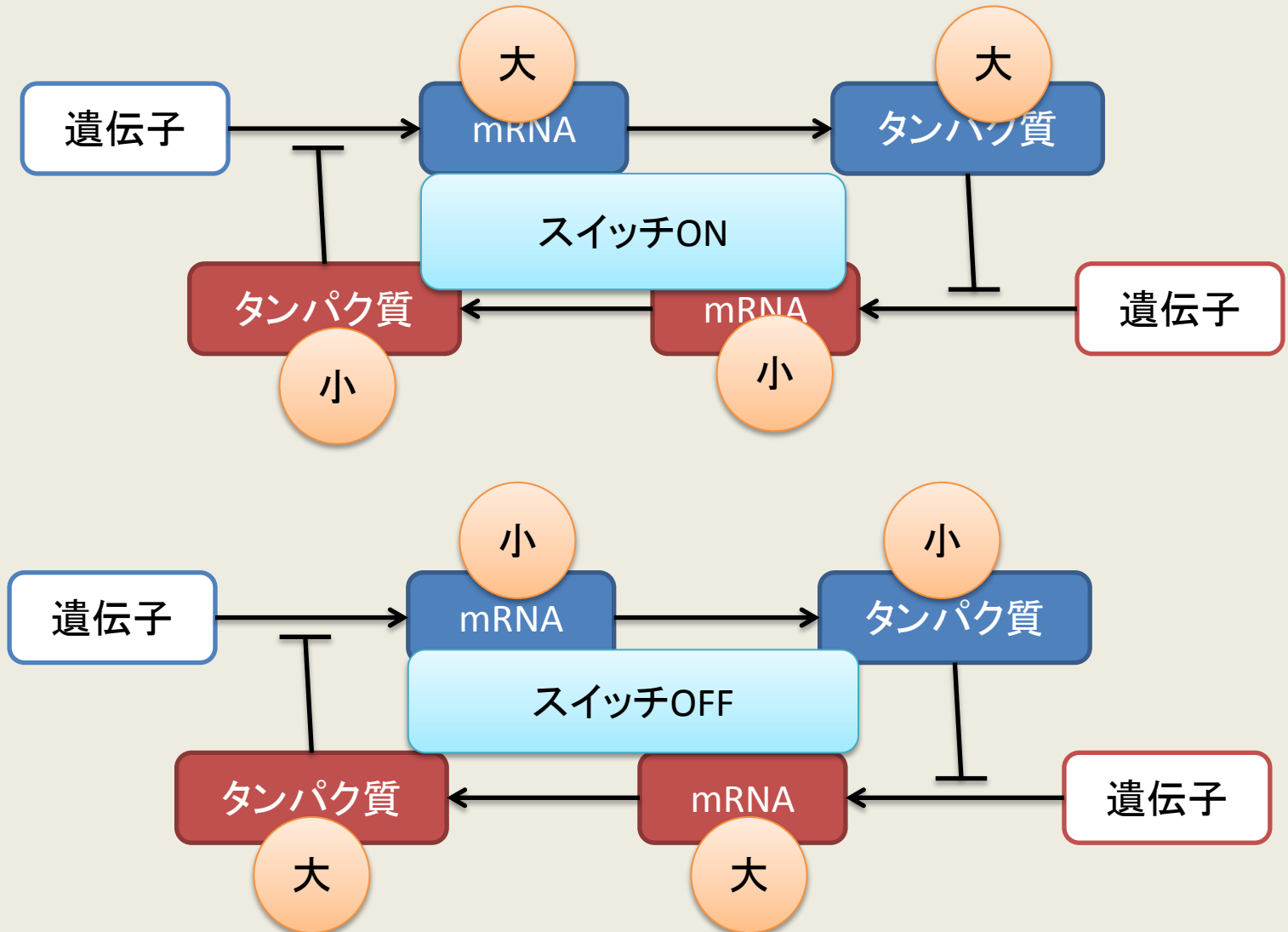
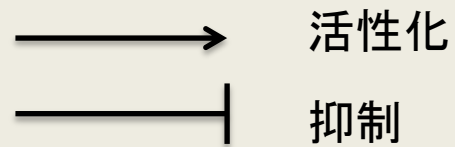
システム生物学と工学



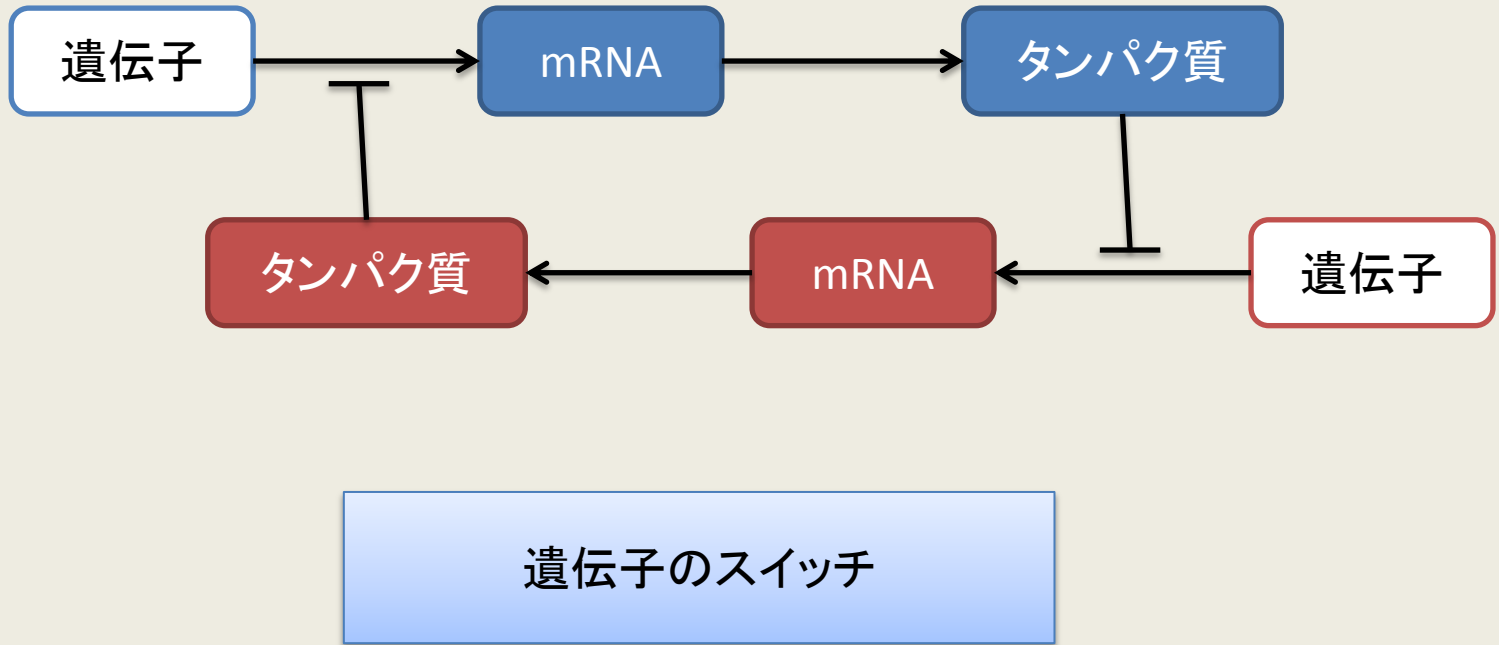
- 2つのタンパク質が相互に抑制するネットワーク



システム生物学と工学



システム生物学と工学



システム生物学と工学

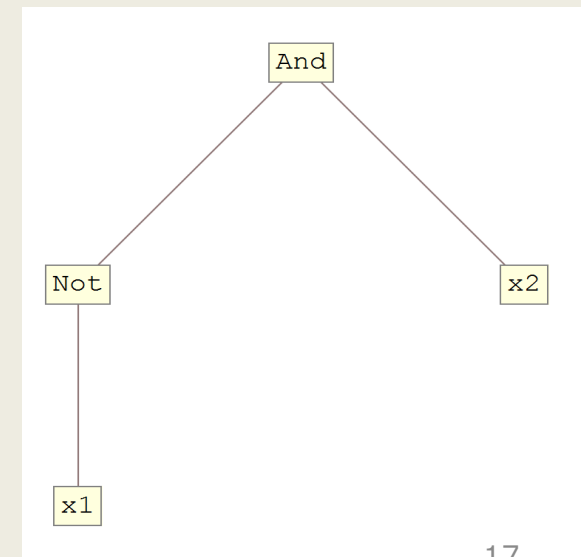


- 例：大腸菌の β ガラクトシダーゼ
 - ラクトース(乳糖)をガラクトースとグルコースに分解する酵素（酵素 = 有機触媒）
 - ラクトースがあり，グルコースが無い場合のみ働く（スイッチON）

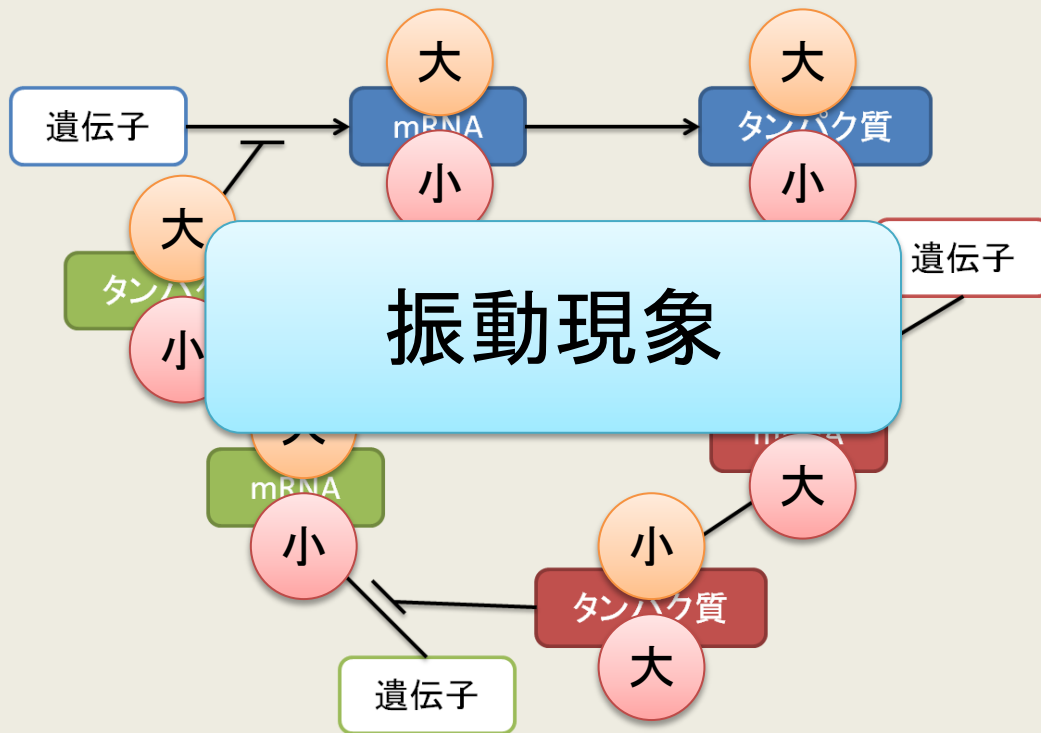
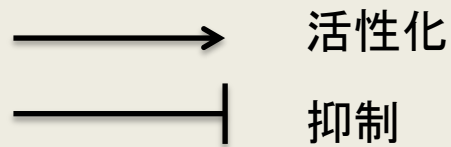
グルコース (x1)	ラクトース (x2)	スイッチ
○	○	×
×	○	○
○	×	×
×	×	×

=

論理回路



システム生物学と工学



生化学振動子の基本的構造

振動子の種類

- 調和振動子
 - バネ
 - 振り子（振幅が小さい）
 - LC回路



振動子の種類

$$H = \frac{mv^2}{2} + \frac{kx^2}{2} = \frac{p^2}{2m} + \frac{kq^2}{2}$$

- 調和振動子

- エネルギーは一定

- 運動エネルギー + バネの位置エネルギー

- 振幅は初期値依存

$$\begin{aligned}\frac{dq}{dt} &= p \\ \frac{dp}{dt} &= -q\end{aligned}$$

- リミットサイクル振動子

- エネルギーは非一定

- 振幅と周波数は初期値非依存

- 摂動を加えても安定

- 生物振動子はこのクラス

$$\begin{aligned}\frac{dq}{dt} &= p \\ \frac{dp}{dt} &= -q - \mu p - p^3\end{aligned}$$

↑
抵抗



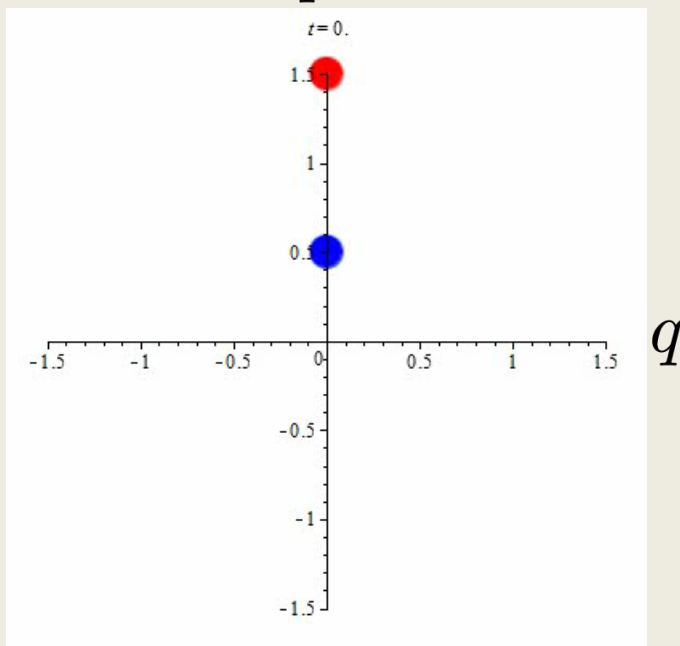
振動子の種類

- 別の初期値で式を解いた軌跡を
- ひとつの図に合わせたもの



調和振動子

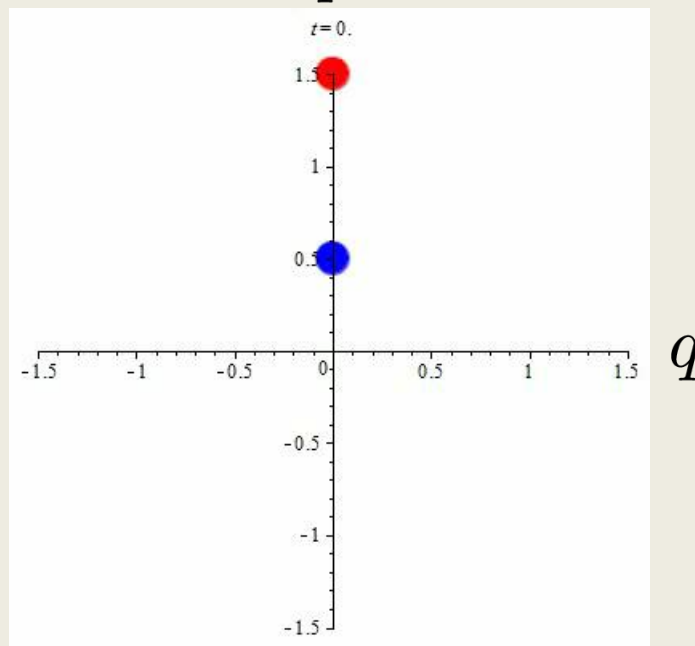
p



$$\begin{aligned}\frac{dq}{dt} &= p \\ \frac{dp}{dt} &= -q\end{aligned}$$

リミットサイクル振動子

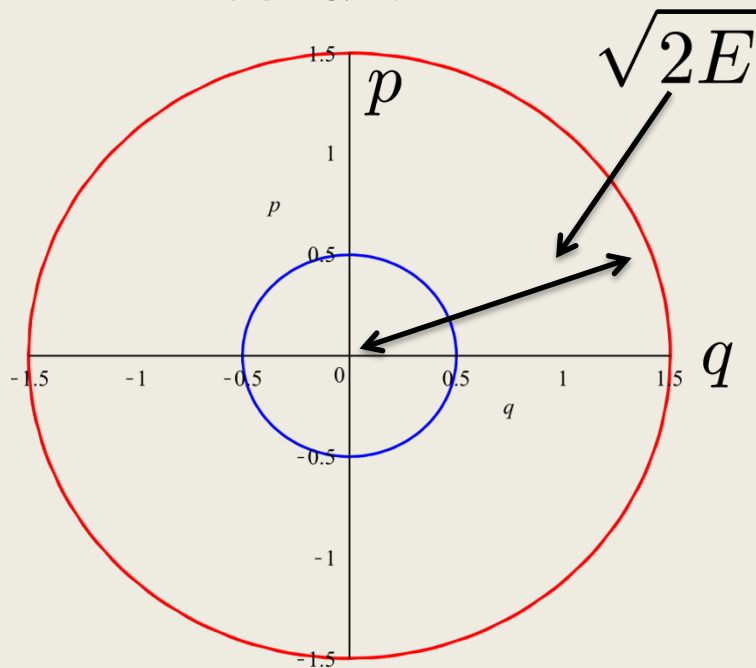
p



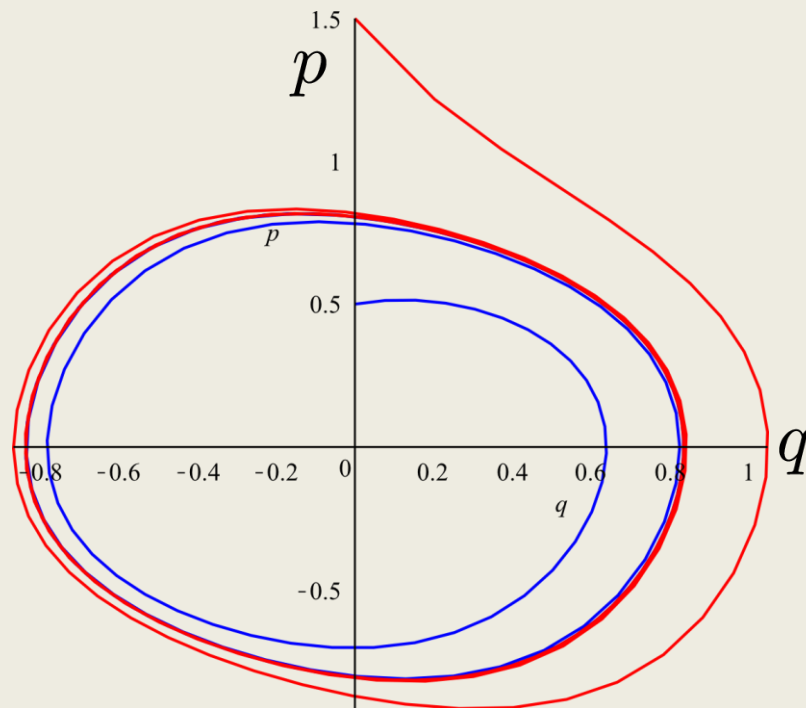
$$\begin{aligned}\frac{dq}{dt} &= p \\ \frac{dp}{dt} &= -q - \mu p - p^3\end{aligned}$$

振動子の種類

調和振動子

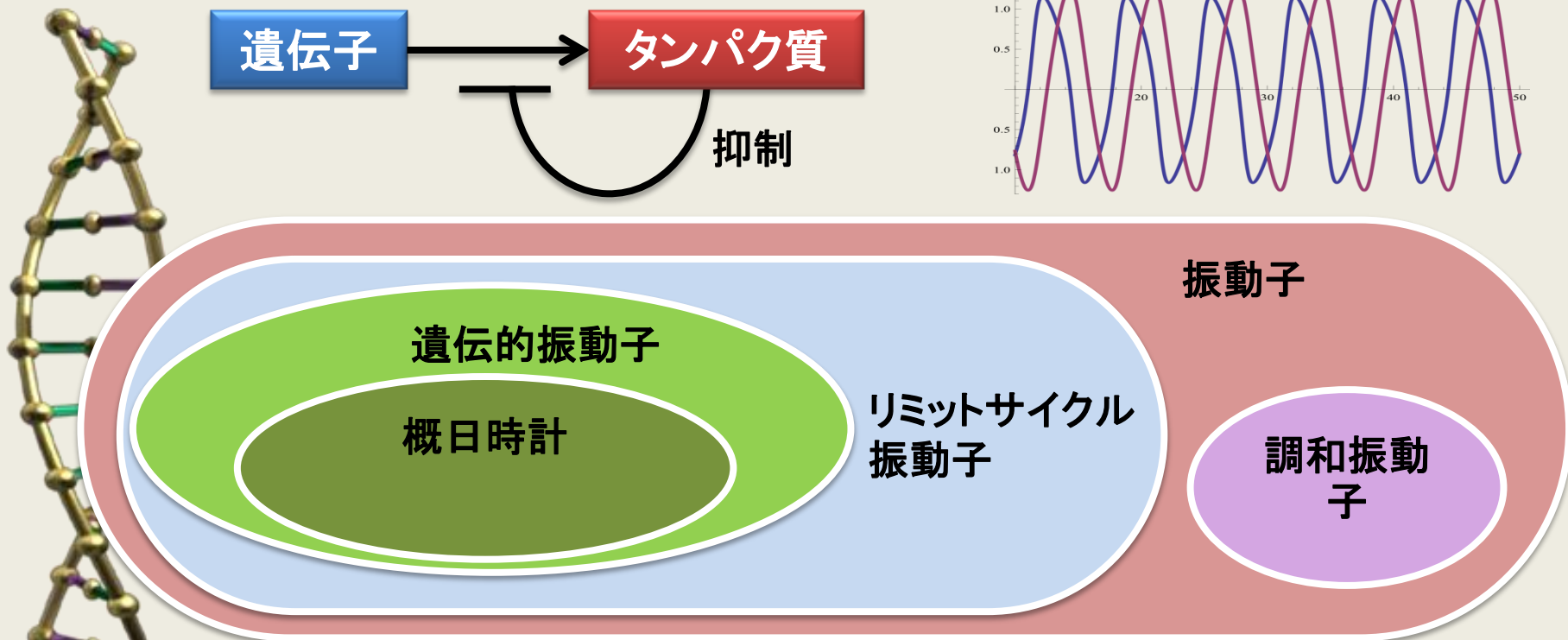
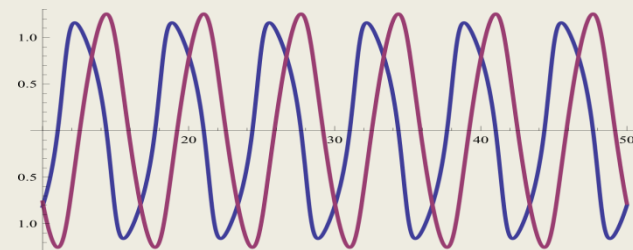
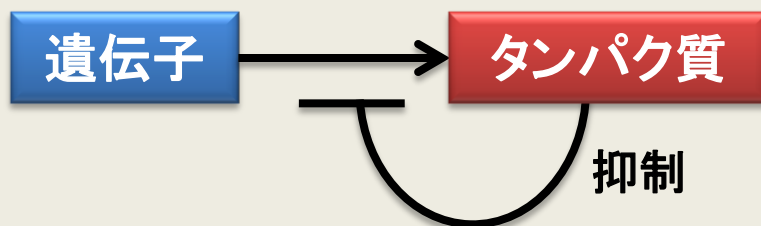


リミットサイクル振動子



- リミットサイクルは初期値非依存 = 摂動に対して安定
- 生物の振動子はリミットサイクル
 - e.g. 心臓が調和振動子なら、すぐに死んでしまう

振動子の種類



- 最小のリミットサイクル振動子
 - 一つのネガティブ・フィードバック + 時間遅れ + 非線形性

生物システムはノイズとの戦い

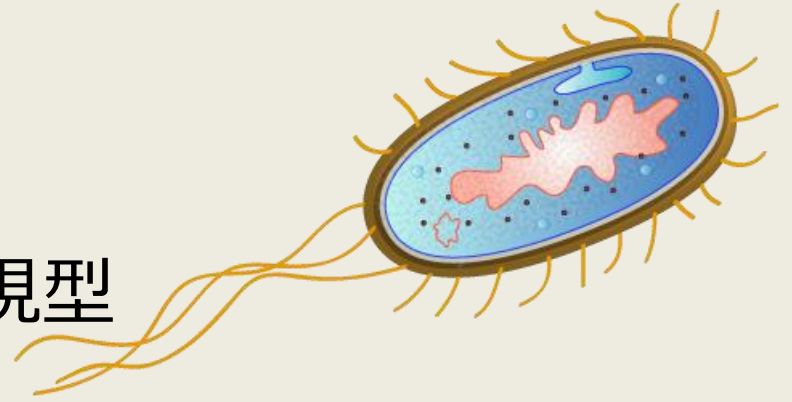
- **生物システムと工学システムの大きな違い**
- **生物での難しさ**



- 細胞内の化学反応は少数分子
 - 反応は確率的



生体におけるノイズ



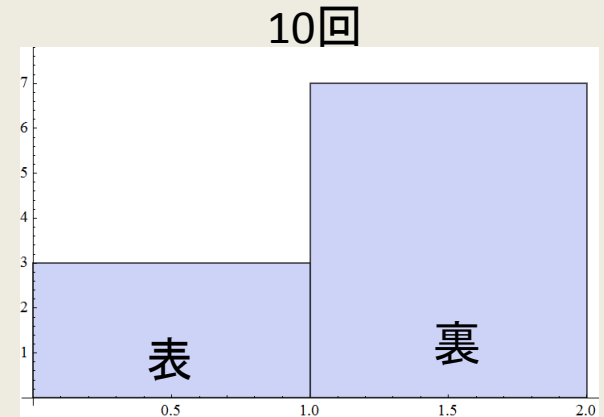
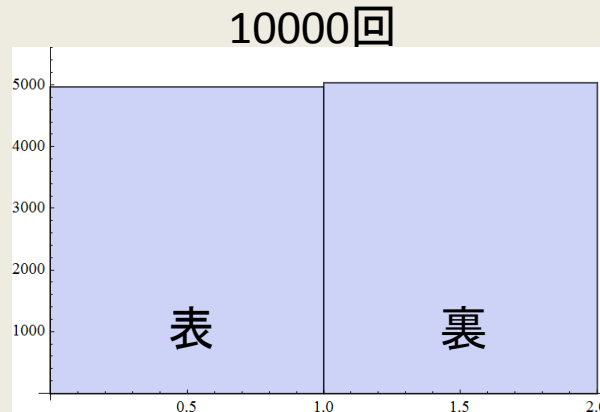
- 遺伝的に同じでも異なる表現型
 - 例・バクテリアの泳ぎパターン
 - 例・双子の指紋
- 少ないコピー数 & 微小系での化学反応

大数の法則

コイン投げ



表=0.5, 裏=0.5



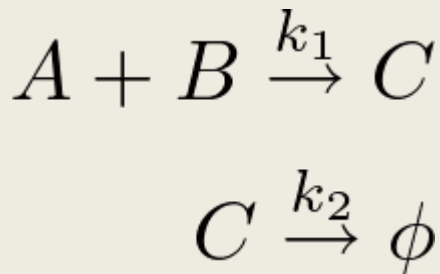
$$p = 0.17$$

$$p = 6.8 \times 10^{-360^{25}}$$

ノイズ

- 化学反応が確率的に起こることに起因
- 熱ゆらぎ

試験管の中の反応



$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = -k_1[A][B],$$
$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[A][B] - k_2[C],$$

[A] : Aの濃度

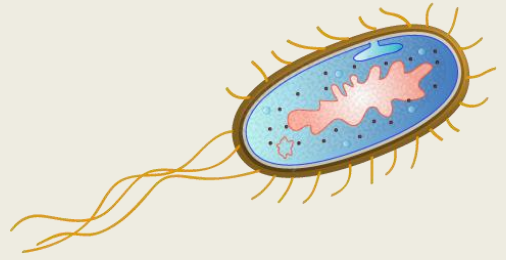
反応速度式

ノイズ

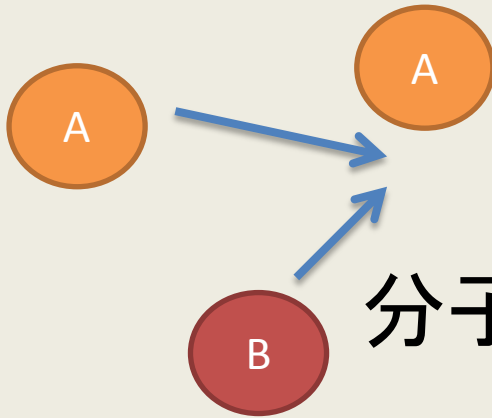
大腸菌の場合

$$\text{長さ } l = 2\mu\text{m}$$

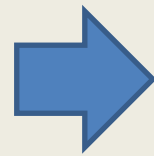
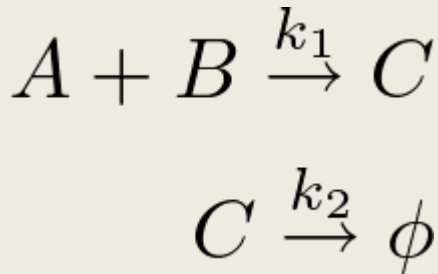
$$\text{半径 } r = 0.5\mu\text{m}$$



$$\text{体積 } V = (0.5\pi)10^{-18}\text{m}^3 = (0.5\pi)10^{-15}L$$



分子どうしのランダムな衝突



$$(n_A, n_B, n_C) = (-1, -1, +1)$$

$$(n_A, n_B, n_C) = (0, 0, -1)$$

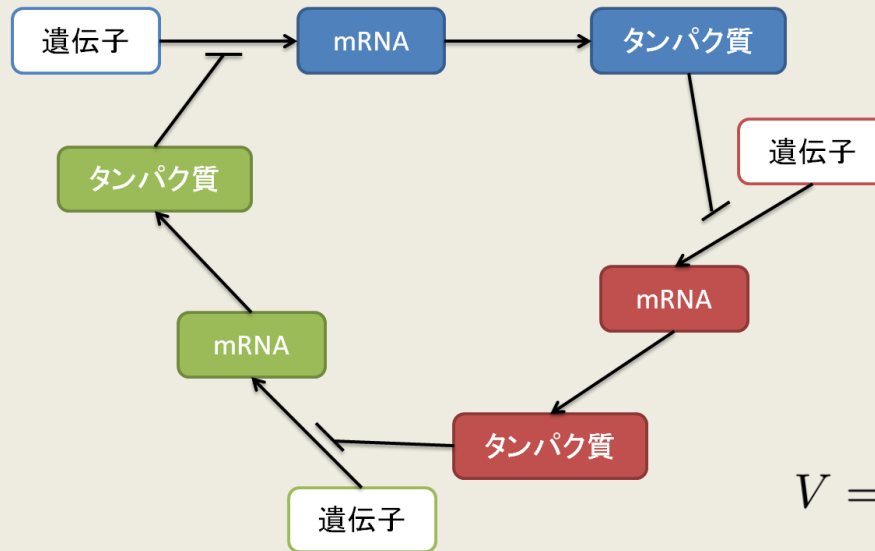
確率過程

生物システムはノイズとの戦い

- BZ (ベロウソフ・ジャボチンスキー) 反応
 - クエン酸 (マロン酸) と臭素酸塩をセリウム(IV)塩の存在下に反応させる

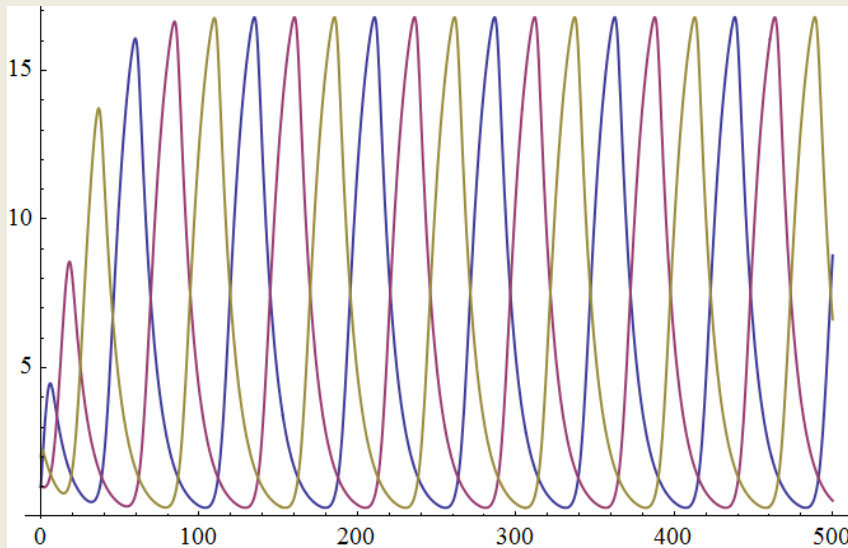
$$\begin{array}{l} A = [\text{BrO}_3^-] \\ B = [\text{BrCH}(\text{COOH})_2] \\ P = [\text{HOBr}] \\ U = [\text{HBrO}_2] \\ V = [\text{Ce}^{4+}] \\ W = [\text{Br}^-] \end{array} \quad \begin{array}{l} \frac{dU}{dt} \\ \frac{dW}{dt} \\ \frac{dV}{dt} \end{array} = \begin{array}{l} k_1AW - k_2UW + k_3AU - k_4U^2 \\ -k_1AW - k_2UW + k_5BV \\ 2k_3AU - k_5BV \end{array}$$

ノイズ



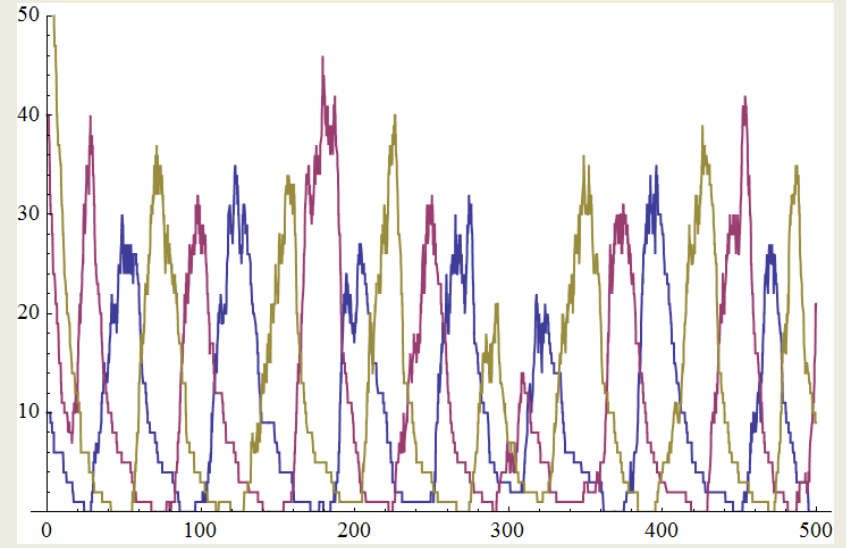
$$V = (0.5\pi)10^{-18}\text{m}^3 = (0.5\pi)10^{-15}L$$

濃度



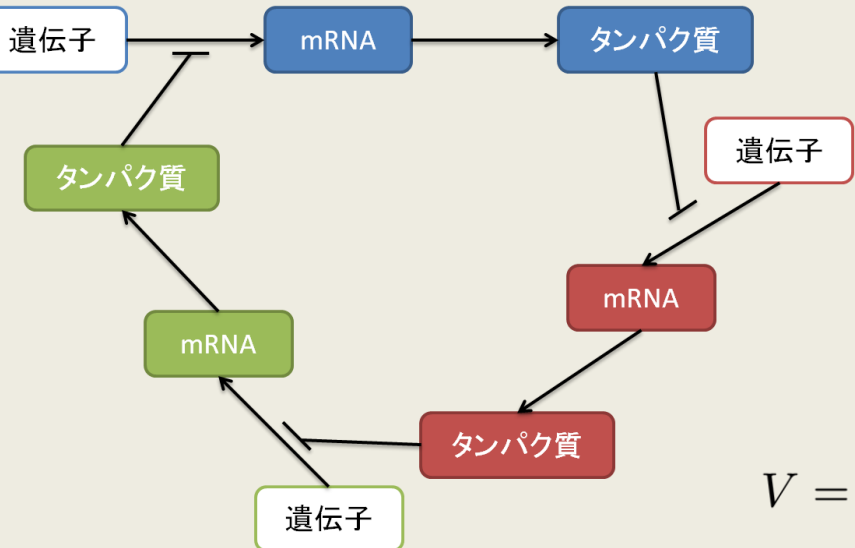
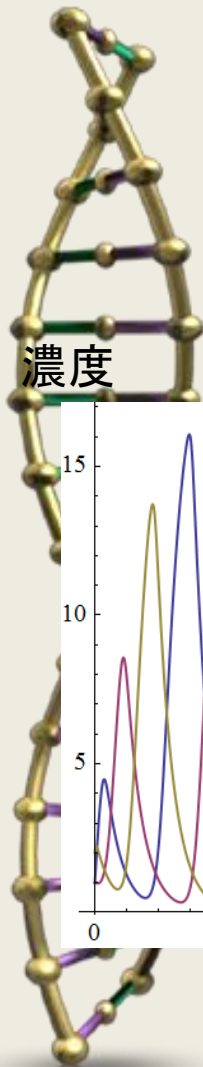
$V \rightarrow \infty$

個数



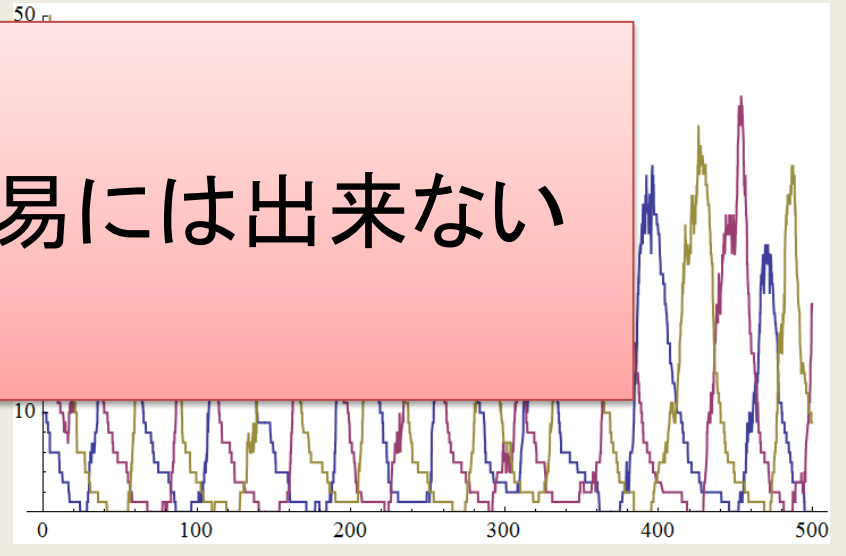
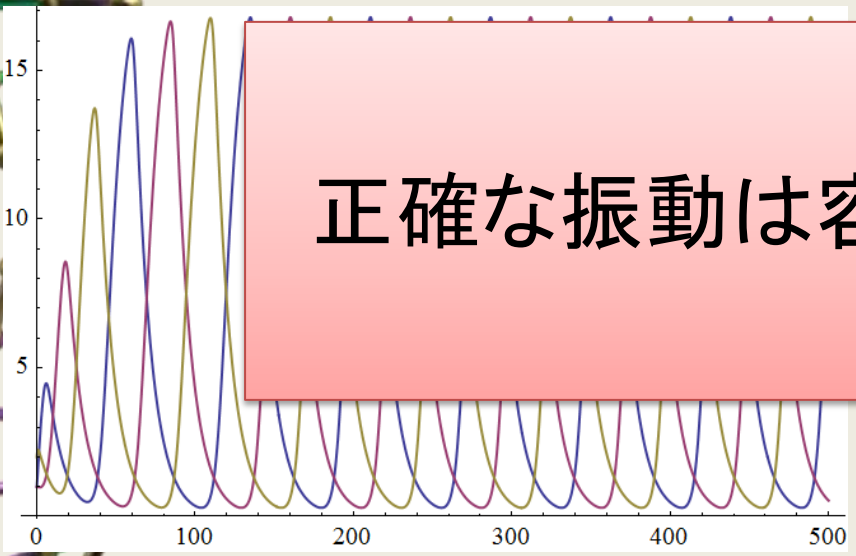
$V \ll \infty$

ノイズ



$$V = (0.5\pi)10^{-18}\text{m}^3 = (0.5\pi)10^{-15}L$$

正確な振動は容易には出来ない



$$V \rightarrow \infty$$

$$V \ll \infty$$

概日時計と正確さ

$$CV = \text{変動係数} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均}} = \frac{\text{ばらつき}}{\text{平均}}$$

概日時計のCV = 0.002 ~ 0.005

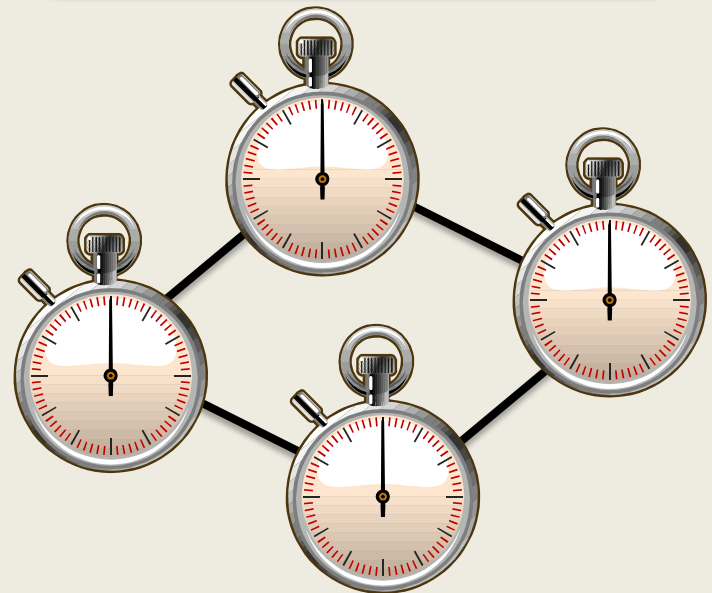
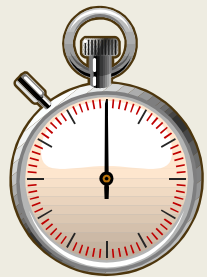
- 暗所であっても（光信号なし）一日で3~7分のずれしか生じない
 - 非常に正確



正確さを生むメカニズム

一個体で
出来ること

集団で出来ること



正確さを生むメカニズム（集団）

- 心筋細胞の個数と正確さ

公開にあたり削除しました

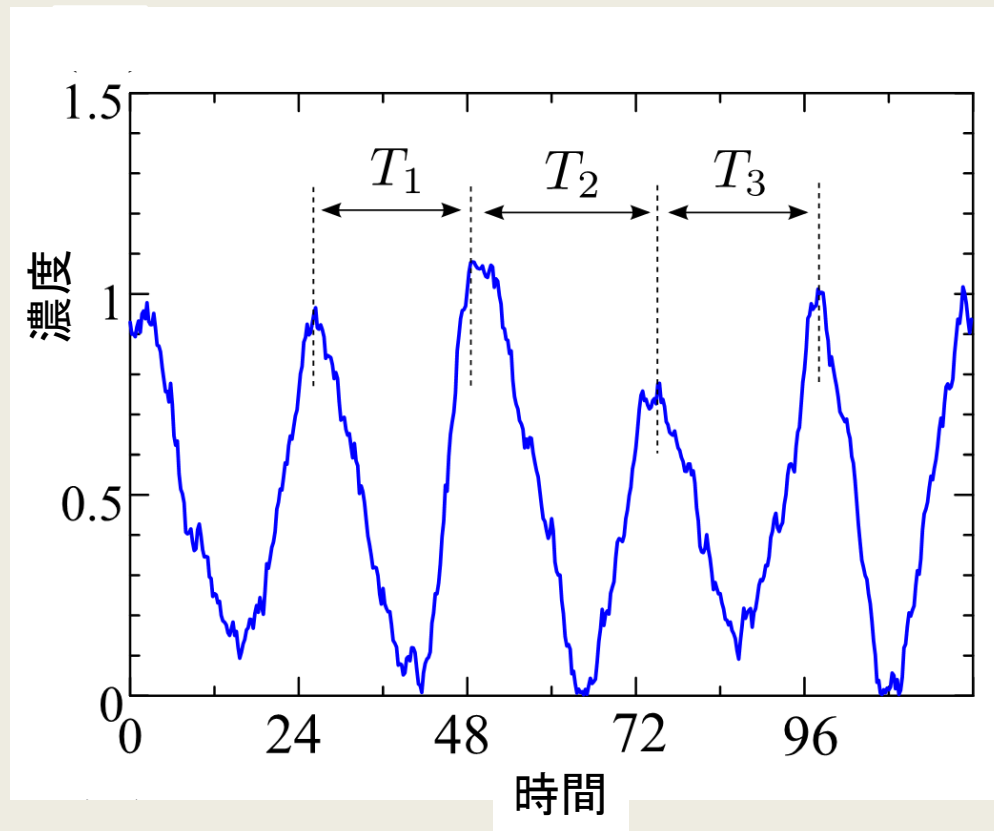
[Clay *et al.* *Biophys. J.* (1979)]

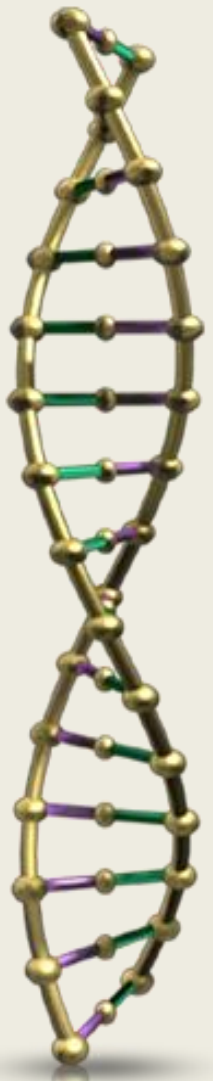
$$\text{変動係数} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均}} = \frac{\text{ばらつき}}{\text{平均}}$$

正確さを生むメカニズム（集団）



$$\text{標準偏差(ばらつき)} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (T_i - \bar{T})^2}$$



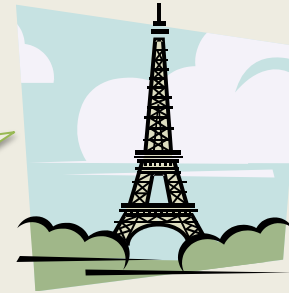
- 
- 不正確な時計でも，結合すると $1/\sqrt{N}$ でどんどん正確になっていく



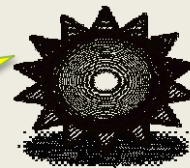
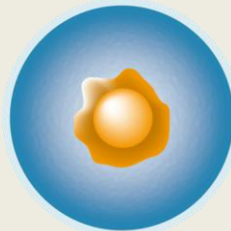
“Collective
enhancement of
precision”
集団精度向上

正確さを生むメカニズム（一個体）

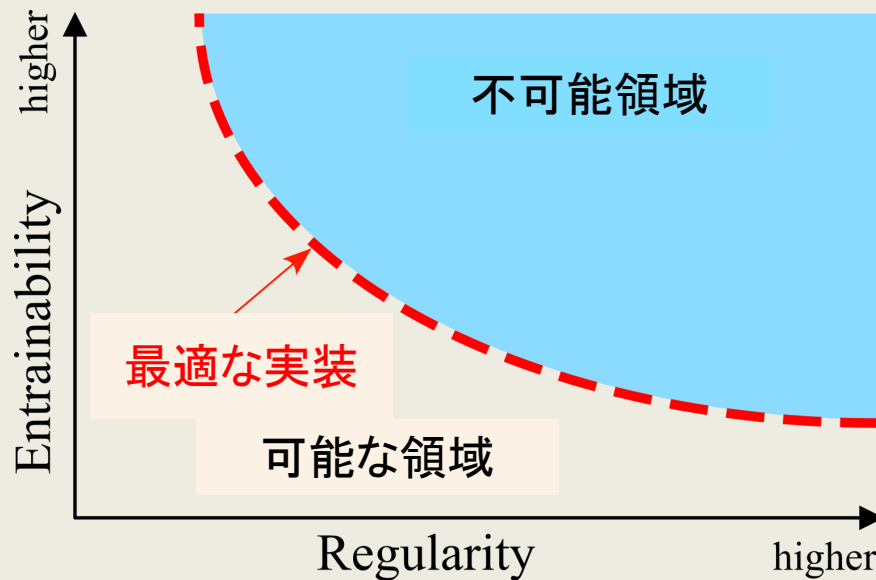
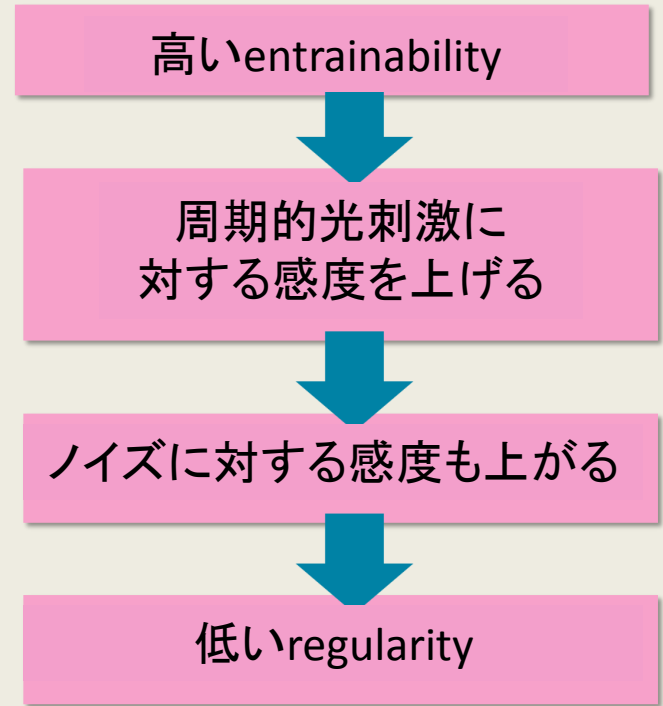
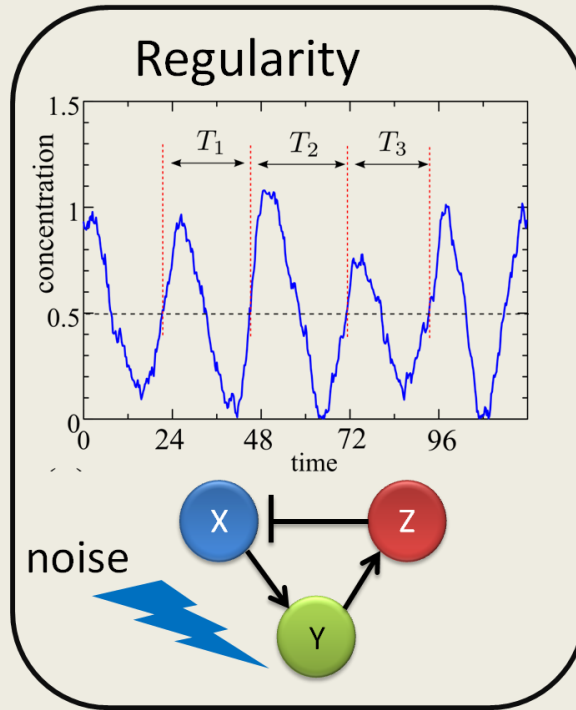
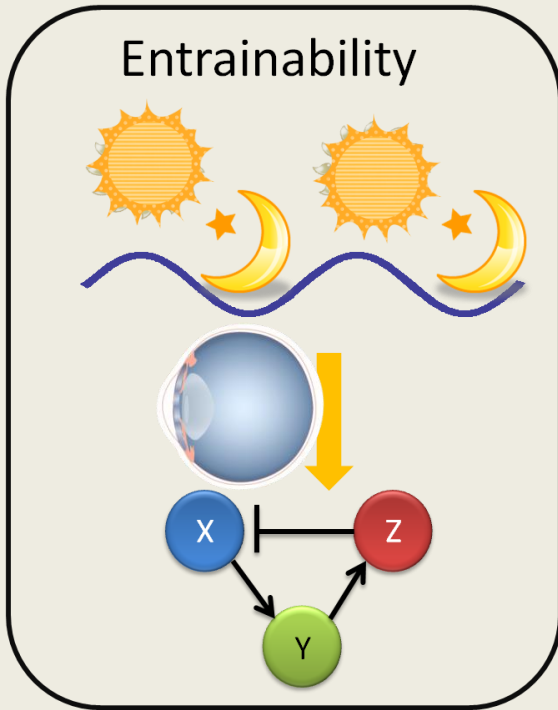
- 概日時計は「時計」であるので**正確**であるべき
- 外の時間に合わせるために**光同調**もする必要がある



電波時計



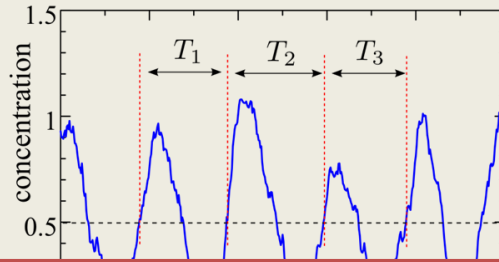
概日時計



Entrainability



Regularity



高いentrainability



周期的光刺激
に対する感度を上げる

上がる

どのように設計すれば
両立出来るか？

Entrainability

最適な実装

可能な領域

Regularity

higher

位相応答曲線

(Phase Response Curve : PRC)

- 概日時計の多くの特徴がPRCに反映されている



公開にあたり削除しました

[Refinetti, Circadian physiology, *Taylor & Francis*, 2005]

変分法

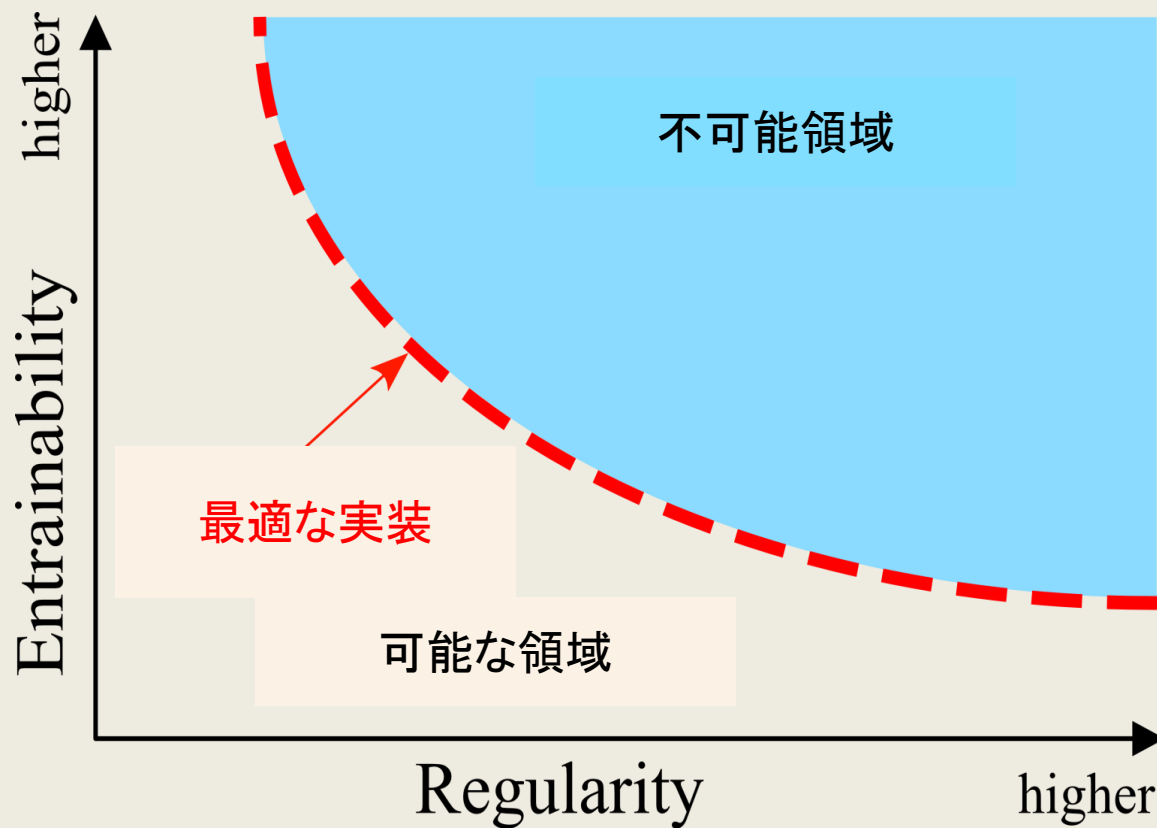
- **最適な関数の形を決める計算方法**
 - 最適な変数の値を決めるのは通常 of 極値問題

- 例：懸垂曲線
 - ひもを垂らした時のひもの形

$$y = a \cosh\left(\frac{x}{a}\right)$$

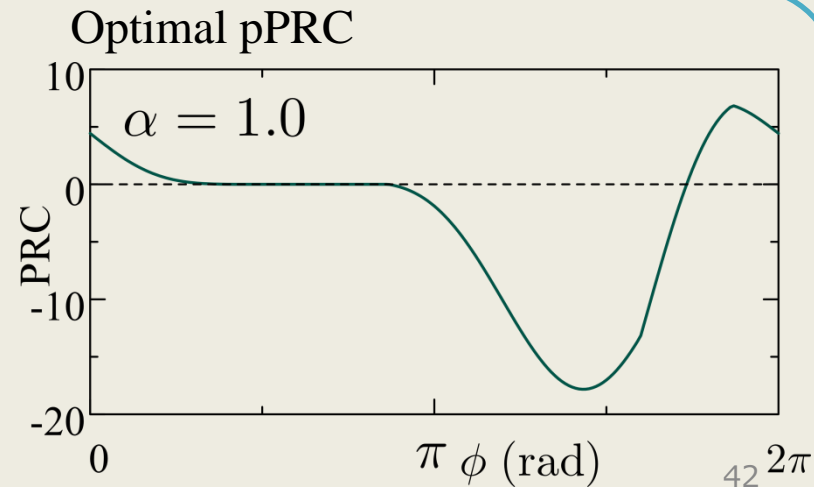
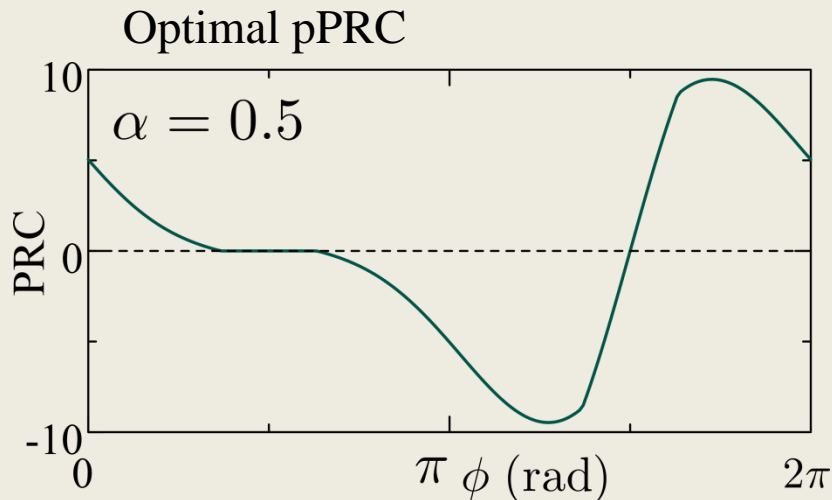
ひもの長さ一定でエネルギー最小

変分法



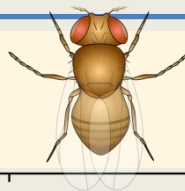
実験によって知られている位相応答曲線

Theory

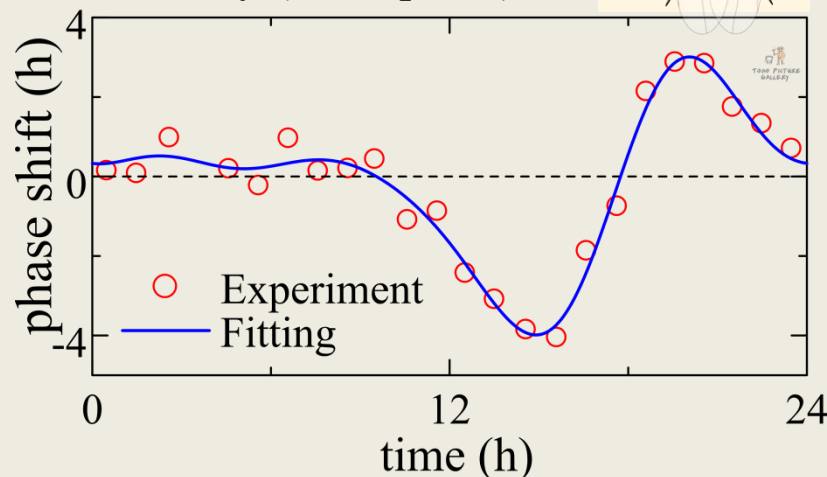


[J. C. Hall *et al.*, Trends in Genetics]

Fruitfly (*Drosophila*)

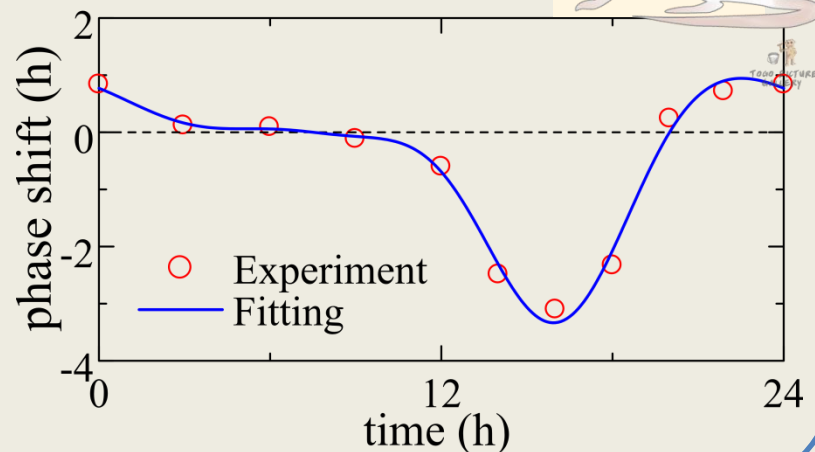


Measured



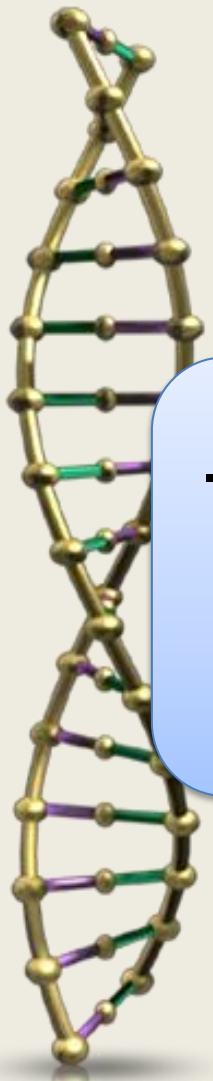
[S. Daan *et al.*, J. Comp. Physiol]

Mouse (*Mus*)

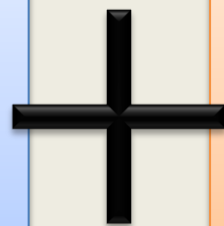


結果

- 概日時計の光応答は、正確さを最大限高めるようになっている



一つの時計としての
正確さは最適
に近い

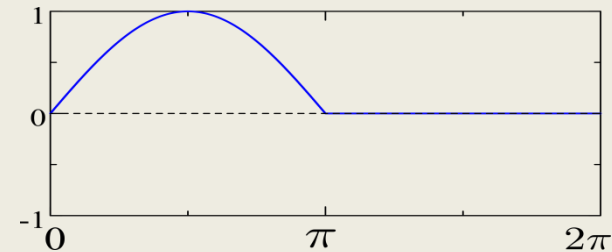


集団として結合

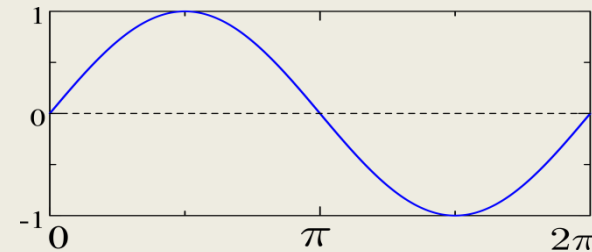
サイン波の場合の最適位相応答曲線

前のスライド
で使った入力信号

$$p(\omega t) = \begin{cases} \sin(\omega t) & 0 \leq \omega t < \pi \\ 0 & \pi \leq \omega t < 2\pi \end{cases}$$

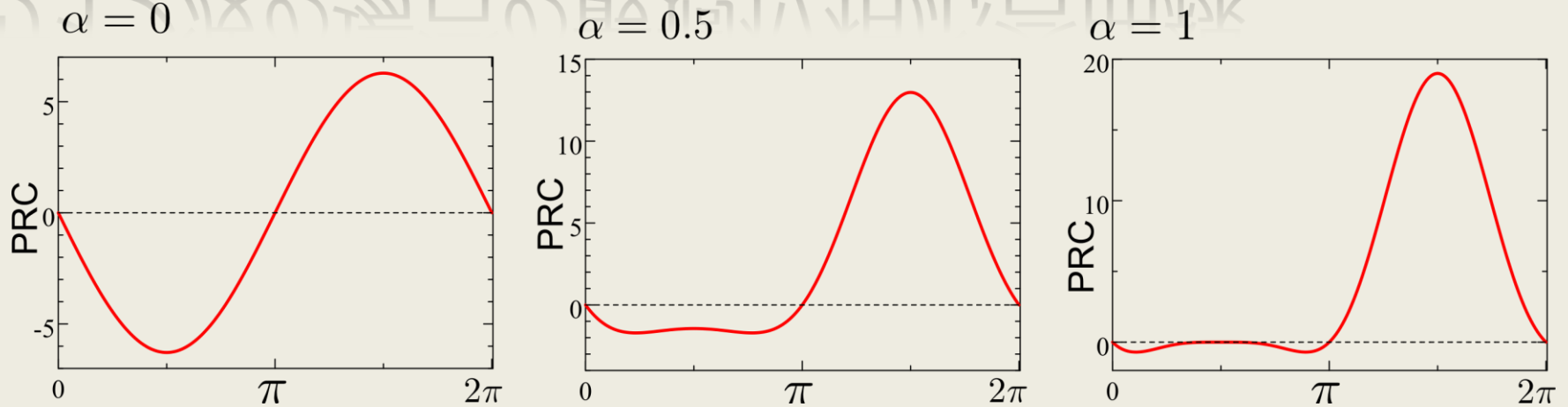


$$p(\omega t) = \sin(\omega t)$$



- もし、地球の光信号が**正弦波**であったならば、生物の位相応答曲線はどのように進化すべきであったか？

サイン波の場合の最適位相応答曲線



- どのような場合でもdead zoneが生じることはない
 - 現実の生物の位相応答曲線とは大きく異なる
- ↓
- 現実の生物は太陽光の時間変化に最適に同期出来るように進化した
 - dead zoneはそのために必要不可欠

まとめ

- 概日時計
- システム生物学から見た概日時計





ご清聴ありがとうございました