

細胞分裂の数学モデル

—アナログ計算機とリレー回路の総合による—

杉田元宜

Mathematical Model of Cell Division

using a Hybrid System of Analogue Computer and Relay Circuit

(Received on December 12, 1966) Motoyosi Sugita

The idea of the hybrid computing system, which was used for the simulation of cell regulation in the previous papers (Heggländer wiss. Meeresunters. 14, 1966, as well as J. Theor. Biol., 1966), is extended and generalized for the simulation of cell division. Assuming step function approximation the differential equations of kinetics of the regulatory metabolites for cell division and DNA duplication are simplified. These equations are solved using analogue computer hybridized with relay circuit.

1. Introduction

生命現象の著しい特色の一つは、連続量的な考え方では扱いきれない変化や、現象が支配的だということである。古くは遺伝現象がその例を示していたが、今日では分子生物学の発達により、その視野がさらに開けてきた。このような現象がいちじるしく見られる代表的な例は、受精とこれにつづく発生¹⁾であろう。ここでは発生における細胞の分化とか分裂とかを数学的に扱う方法を考えるのが目標であるが、このような考え方をするときの分子生物学的、または物性物理的な基礎として、最近問題になってきた分子変容 (allostery) のことをもあわせて考えて見ることにする。

生体にはある酵素の存在、非存在またはそのパターン (isozyme など)、遺伝子 DNA の活性、不活性の状態、変容蛋白質における可能なくつかの状態 (R と T) など、“離散値的なものの集合”であら

わされる状態がある。これらの状態が相互作用や外部の影響で不連続的に変化する運動を私は数学的な問題として取上げよう²⁾³⁾⁴⁾としてきたのであるが、生体ではこのような変化が連続量的なものだからみあっているのが実情である。後者に対しては微分方程式などによる連続解析が考えられるので、これと不連続系に対するオートマトン理論などの有限数学との総合は hybrid computing system⁵⁾⁶⁾⁷⁾によって行い、これにより simulation なども行ってみようとしているのである。

2. 発生学における問題点

生物学の中でも生物学らしい分野の一つは、受精卵が分裂をくりかえし、分化しつつ個体になって行く過程を扱う発生学¹⁾であろう。生体の一つのでき上がったものと見て、その代謝や機能を見るのを生理学とすると、ここでは物理学や化学が威力を発揮し、数学的に見ると連続解析が有効に利用できる場合⁸⁾⁹⁾が少くない。その反面では、受精一つを例にとっても、連続解析の手におえないものを示している。受精する前とあとで状況がまるで違い代謝系もかわってしまう。そうでないと、困ったことになるであろう。たとえば受精前には ribosome はある種のタンパク質（ヒストンらしい）で不活性化され、ある種の mRNA は存在しているようであるが、これもはたらきを示さない（life は長い）。受精により染色体の数で半数体から倍数体になるだけでなく、その DNA などののはたらきが trigger される。

次の卵割の段階では、rRNA（リボゾームの RNA）はあまりつくられないが、DNA の duplication は盛に行われる。しかしこの間に例えばツノガイでは 2 細胞期で分裂した 2 個の細胞の大きさが等しくない¹⁾。その次、次の分裂でも似たことがおこり、この大きさの等しくない細胞の細胞質が発生の制御機構のスイッチを入れる（automaton の入力となる）のであろうといわれている。しかし物質的基盤がわかって、さらに細胞質にそなわる情報物質（RM, regulatory metabolite など）が同定できたとしても、それだけでは制御機構は明らかになっただとはいえない。

細胞の分化は遺伝情報の変化（一種の mutation）によるものであろうか。Waddington 以後そうではあるまいという考え方があり、epigenetic という言葉も使われているが、分子生物学の時代になり、たとえば operator gene の“開”または“閉”の状態が明らかになった。即ち DNA の遺伝情報に関する base sequence は変らなくても、そのはたらきが repressor によりおさえられたり（閉）、inducer により repressor のはたらきがおさえられると、DNA の情報ははたらきを示しはじめる（開）。このようにある部位がおさえられる以外に、たとえば未受精卵の場合のように DNA 全体がある種のタンパク質で不活性化されている可能性も考えられる。また胞胚期よりも発生の進んだ細胞の核を、あらかじめ核をとり除いておいた未分割卵に移植すると、正常な発生を示すという実験もある。発生と共に分化が進み、それと共に DNA の活性化の情報の pattern も変化して行く（遺伝情報は突然変異でないかぎり変らなくても）と考えられるが、上述の核移植のとき未分割卵の細胞質の影響で初期の pattern にもどるのかも知れない。このような活性化の pattern が DNA（または染色体に）に存在するだろうということは、いろいろの事実から推測できる。双翅目の昆虫の染色体にみられる puff の現象も、発生の段階で pattern が変化するので、上にのべた活性化の情報と何らかの関係があるのであろう¹⁾。このように考えると DNA は Turing machine のテープに相当するが、そのテープの情報は遺伝情報だけでなく、上述の活性化の情報がその上に重なって記録されていて、これがはたらきをしているのであろう¹⁰⁾¹¹⁾。

こういう問題を考えると、注目すべきことは分化の不可逆性である。分化には細胞質の影響（これが DNA の活性化のパターンにひびく）だけでなく、組織をつくっている仲間の細胞との相互作用もあるに違いない。そしてこの仲間との接着をトリプシンなどでバラバラにして組織培養すると脱分化 (dedifferentiation) のおこることも知られているが、ある実験では一度分化したものは、細胞をバラバラにして培養しても分化がもどるということはない、という事実も知られ

ている¹²⁾。しかしこのような不可逆ということや、スイッチの on, off ということを論理的に宙に考えると空転がおこる危険がある。

そこで次にこのようなはたらきをするオートマトンのことをもう少し具体的に考えてみよう。

3. 生体とオートマトン

生体内に論理回路が存在するだろうということは、私のこの方での最初の論文²⁾でも明らかにしたことである。即ち体内の化学反応が酵素*などの存在、非存在で進行するか、阻害されるかというとき¹³⁾、この生体触媒がスイッチの役目をし、触媒される反応がこのスイッチに支配される電流にあたる。またこの生体触媒の存在を左右する反応（酵素をつくったり、活性化したり、こわしたり、不活性化する反応）が信号電流にあたる。この信号電流と、これで on, off される電流との間には直接的なエネルギー的な coupling はない。このように、生体内の反応でも触媒的な間接作用によるものでは、エネルギー的、物質的にみて直接的な coupling にはなっていない。私はこういうのを informational correlation¹⁴⁾ といっている。

生体触媒といっても酵素とは限らない。DNA や RNA の templet としてのはたらきも、ある高分子物 (DNA の場合は mRNA, mRNA の場合はタンパク質) の合成に対して活性化エントロピーをあたえ (どの高分子にむかって合成をすすめるかの配電をきめる) 配電板のスイッチに相当している¹⁵⁾。また repressor も何等かの形で触媒作用をしているが、これを定量的に考えると存在、非存在だけで割切るのは乱暴なようである。しかし step function の近似を考えると、これを on, off 近似で有限数学のワクにおさめることができよう。変容タンパク質のことについてはあとで考えることにする。

このような離散値的な (k という) 状態を $g_k(t) = 1$ または 0 という 2 値数を使ってあらわし、これについては

* multi-enzyme system では基質の濃度により、反応が進んだり、阻止されたりして、logical flip-flop になることもあるらしい。

$$g_k(t) = G_k(g_1(t-\tau_1), g_2(t-\tau_2), \dots; p_1, p_2, \dots) \quad (3.1)$$

という論理関数 G_k が考えられるものとする (補注1). ここで $g_1(t-\tau_1), g_2(t-\tau_2), \dots$ は τ_1 だけまえの g_1, τ_2 だけまえの g_2, \dots ということ、 $g_k(t)$ はそれらの過去の状態によると共に、 p_1, p_2, \dots などの digital input にもよる。 p_1, p_2, \dots は他のオートマトンまたは外系からの信号 (放射線のはたらき、また未受精卵に対しては精子、バクテリアに対しては bacterio-phage など p_1, p_2, \dots に含めて考えてよい) である。

補注1 論理関数などという用語と医学や生物学関係者は敬遠する気になりそうであるが、回路理論的には g_1, g_2, \dots や p_1, p_2, \dots でできるリレー回路をつくと、その出力が (3.1) の G_k という関数になるのである。

なお従来高等数学というと analysis が中心だったが、これはいわゆる理工系むきで、これに弱いということが必ずしも数学に弱いことにはならない、と Kemeny 等はいっている。

Kemeny, J. G., Mirkle M., Smell, J. L. and Thompson G. L., Finite Mathematical Structures. (Prentice Hall 1959). 矢野健太郎訳, 新しい数学の構造 (ダイヤモンド社).

私も一橋でゼミナール (3年生) でこの本を使ってその感を深くした。有限数学は集合論や記号論理などを中心にしていて、昔から数学に弱いとされていた文科系の学生が案外こういう数学になると強いといわれている。なるほどその通りで、だから医学や生物学の人も考方をかえて見る必要があろう。analysis の面ではやはり少し弱い、それを以て数学一切が苦手と考えるなら、大きい誤りであろう。なお数学の使い方としては、経済学方面と生物学医学では似た面が多い。このことは Dr. Bellmen もいっていたが (第6回国際ME and BE会議で)、私も以前からそういう感じを持っているのである (杉田, 一橋論叢 56, No. 1, p. 1, 1966).

$g_k(t)$ は、たとえば DNA の active なら 1, inactive なら 0 とする。酵素の場合存在に対して 1, 非存在に対して 0 を考える。repressor の場合その量を r とし、 r_c をある域値として、

$$r \geq r_c \text{ なら } g(r) = 1$$

$$r < r_c \text{ なら } g(r) = 0$$

という 2 値関数を考える。変容タンパク質では, R なら $g(R)=1$, $g(T)=0$ と考えておけばよい。

DNA の遺伝情報については, 例えば *E coli* で

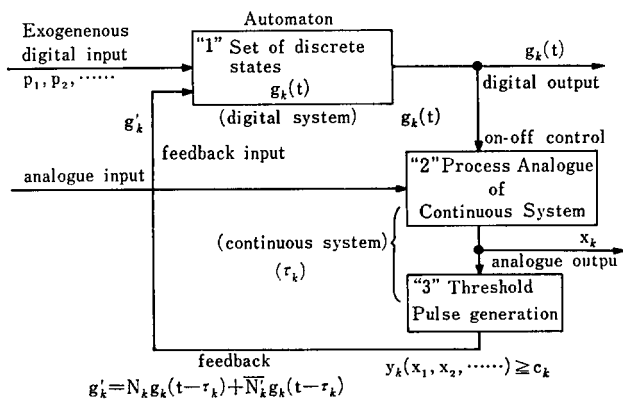
$$i^+ \text{ なら } g(i^+) = 1$$

$$i^+ \text{ でないとき } g(i^+) = 0$$

故に DNA のテープにはこのような遺伝情報とともに, 各部位の活性に関係した $g_k(t)$ の数列が $g_1(t), g_2(t), \dots = 10011\dots$ といった形で記録されている, と見るのである¹⁰⁾。

私は (3.1) のオートマトンに対して図 1 のようなブロック線図を考えている。ここで “1” のブロックはオートマトンの本体で (3.1)

図 1 分子オートマトンとプロセス・アナログ



“2” の process analogue は (3.2) や (3'2) の微分方程式に対応するもので, 制御用計算機の制御下にある化学工場に対応している。

の論理演算を行い, “2” は代謝系の process analogue (補註 2) で, kinetics の微分方程式にもとづいてプログラムされた微分解析機 (digital でも analogue でもよい) で, オートマトンの出力 $g_k(t)$ により on-off 制御をうけているものとする。この process analogue にはあとで述べるように連続量的な analogue input (J_1, J_2) もあると考え

ておこう。

補註 2 process analogue とは、もとの process と同じ (近似的にでも) 微分方程式に従う物理系で、アナログ計算機でも、それ以外の微分解析機でも、その微分方程式をとく装置なら、process analogue といつてよい。

なお計算の結果をアナログ系の出力といい、これを信号として図 4 のように feedback させることもある。これに対してオートマトンの論理演算の結果をとり出したものをその出力といい、この digital な信号をも on-off 制御その他の目的に利用することができる。

“3” は process analogue の出力 (連続量的な変数たとえばある metabolite の量, 細胞質内のある物質の濃度など) が域値をこえるとオートマトンへの入力となるパルスを生ずるパルス発生装置とする。これで電解質の濃度やある種の RM (regulatory metabolite, ホルモンも含めて考える) の量がある域値をこえるとスイッチを入れるはたらきをするのを simulate できる。シナプシスでパルスがくると acetyl choline ができるのは“2”の on-off 制御にあたり, acetyl choline が神経細胞を興奮させてパルスを出させるのは“3”のはたらきにあたる¹¹⁾。

上の連続量的な変数を x_1, x_2, \dots としたとき, それぞれがある域値 $(x_1)_c, (x_2)_c, \dots$ をもつのでなく,

$$y_i(x_1, x_2, \dots)$$

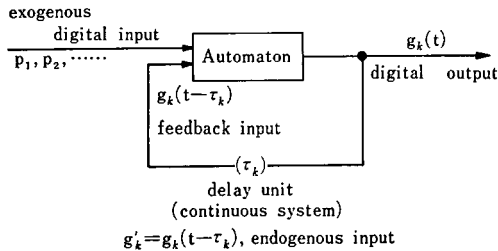
といった函数となり, この y_1, y_2, \dots が $(y_1)_c, (y_2)_c, \dots$ という域値をこえるときパルスが出ると考えてもよい。しかしこの場合は事情は前者のときより少し複雑である。

最も簡単な場合を考え, kinetics の式が

$$\frac{dx_i}{dt} = g_i - k_i x_i \quad (3.2)$$

となり, $x_i < (x_i)_c$ でパルスが出るものとしよう。するとたとえば $g_i = 0$ となったのち, k_i に逆比例する delay (τ_i) ののちにパルス ($g_i = 0$ の信号) がオートマトンへの input になる。このパルスを 1 とすると, input は $\overline{g_i}(t - \tau_i)$ となる。ここで, $\overline{g_i}$ は g_i の否定である。

図 2 オートマトンの簡単なブロック線図



continuous system を delay unit でおきかえて考えてよいときは、単純なブロック線図になる。

一般にはオートマトンに feedback されるパルスは、 g'_i とかくと

$$g'_i = N_i g_i(t - \tau_i) + \bar{N}_i \bar{g}_i(t - \tau_i) \quad (3.3)$$

ここでは τ_i 一般には x_1, x_2, \dots の関数になる。 N_i も x_1, x_2, \dots による 2 値関数で

$$g'_i = 1 \text{ で } g_i(t - \tau_i) = 1, \text{ または } g'_i = 0 \text{ で } g_i(t - \tau_i) = 0, \text{ のとき } N_i = 1$$

となり

$$g'_i = 1 \text{ で } g_i(t - \tau_i) = 0, \text{ または } g'_i = 0 \text{ で } g_i(t - \tau_i) = 1, \text{ のとき } N_i = 0$$

となる。このとき (3.1) の G_k の式は次のようになると考えた方がよからう。

$$g_k(t) = G_k(g'_1, g'_2, \dots; p_1, p_2, \dots) \quad (3.1')$$

ところで x_1, x_2, \dots は細胞に他から物質 (analogue input, 阻害剤でも、ホルモンでも、電解質でも) を加えると変化し、 $g_i(t - \tau_i)$ と無関係ではないが、それ以外の原因でも変化するので、それで (3.3) の g'_i のような形でオートマトンの入力となるのである。 τ_i や N_i の形を実験できめることには、今の所困難があるであろう。ただ実験を進めながらメカニズムを推測するとき、こういう心像を描いておくことは何かの参考になるであろう。このようにして DNA の情報テープは細胞質の連続量的な状態 (人為的に disturb したのもでも、また

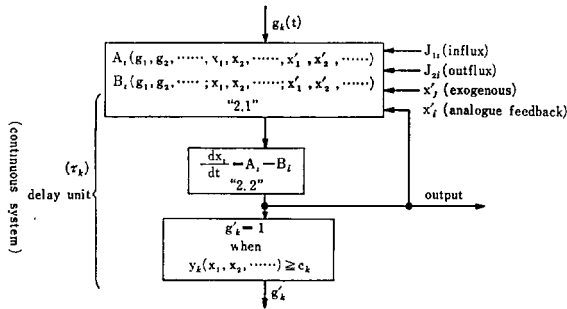
モザイク卵などの天然の heterogeneity によるものでも) で変化をうけることの推測はつくのである。

なお kinetics の式は一般には (3.2) をおしひろめて,

$$\frac{dx_i}{dt} = A_i - B_i, \tag{3.2'}$$

の形に書くことにする (図3参照)。ここで

図3 プロセス・アナログの詳細



図の“2.1”と“2.2”は fig. 1 の“2”をこまかくわけたもので、“2.1”は A_i や B_i の函数発生器で、 J_{i1} と J_{i2} は外から流入、または外に流出する物量、 x'_j は他の系の連続量が A_i, B_i に影響することを示している。“2”は微分解析器にあたる。

$$\left. \begin{aligned} A_i &= \sum_k \sigma_{ki} \Delta F_{ki} + J_{i1} \\ B_i &= \sum_{ij} \sigma_{ij} \Delta F_{ij} + J_{i2} \end{aligned} \right\} \tag{3.4}$$

で、 $\Delta F_{ki}, \Delta F_{ij}$ は ki, ij といった反応坐標 (metabolic pathway) の強度因子、 σ_{ki}, σ_{ij} は絞り因子で、 J_{i1}, J_{i2} はそれぞれ系外との mass transport による influx と outflux とである。 ΔF_{ki} などは x_1, x_2, \dots の函数で、 σ_{ki} などは、そのほかに g_1, g_2, \dots のような 2 値数と、系外の x'_1, x'_2, \dots などの連続量の函数になっているとする。

故にオートマトンの input g'_i は $g_1(t-\tau_1), g_2(t-\tau_2), \dots$ などに依存すると共に、analogue input の J_{i1}, J_{i2} にも依存するので、(3.3) のような複雑な形になる。故にオートマトンの離散値的な面と、情報相関 (informational correlation) だけ見ていたのでは生体の

たらしきはこまかくはわからない。

ここで (3.4) の J_{22} や, kinetics にともなうエネルギーの output などを考えると, これらの機構は Neumann のいう kinematic machine にあたり, 連続量的なはたらしきをもいとなむことになる。

4. 分子オートマトンの特色

One gene one enzyme ということは昔からいわれていたが, 分子生物学によると構造遺伝子の一組の部位が同時に repress されたり, induce されることがわかってきた。故に one operon one group of enzymes という形に拡張することも可能となる¹⁰⁾¹¹⁾。このことは一つの電磁リレーで数個の接点が同時に on, off にはたらくのに対応している。これは単なる類推ではなく, 制御する電流や制御される電流は細胞内の反応の flux に対応していて, これを考えると化学的な反応系であっても論理回路系が構成されることは推測できる。私が分子オートマトン³⁾ということを出したのはこのためである。この考え方を変容タンパク質の系に拡張することについてはあとでふれる。

このことを考えると, 論理回路でいう flip-flop が分子オートマトンで構成されても何の不思議もない。Jacob と Monod¹³⁾ のモデルはその簡単な一例であるが, これを論理回路化すると普通の電子回路のものより簡単で, redundancy が欠けている³⁾。このことは誤動作や noise に対する安定性の点で問題がおこることを示している。スイッチの不可逆性をいうとき, この点に注意を払う必要がある。不可逆とは文字どおりに考えるべきものではなく, スイッチを動かす信号 (analogue な信号によるのでもよい) に対し, RM の量の fluctuation (noise にあたる) で逆転することもないでもない。故に不可逆という定性的な概念にもとづく論理は, 定量的な考察 (RM の量が域値をこえるとかこえないとか) を背景にして行われなければならないのである。

生体内では, 多数決原理²⁾や他の redundancy を動員した複雑な論理回路になっていけば, 分化が不可逆であっても心配はなく, またそ

の flip-flop の回路の複雑さと、RM の域値などの定量的なことを考えると、イモリの眼のレンズの場合のように、ある程度の脱分化はおこってもよいのである。これらのことは実験によりすぐさま積極的に証明することはむづかしかろう。しかし消極的な面からいうと、epigenetic という考え方と分化が不可逆で、分化した細胞の性質がうけつがれる（遺伝するかのようにもとれる）性質とを論理であしらいかねて、実験的事実の解釈にとまどうようなことは避けられるであろう¹¹⁾。これに対して定性的な論理や経験だけにたよる帰納には、理論的にみて危険があるのである。

flip-flop では電流がとおりながらある状態を定常に保つので、static な状態ではないが、computer の場合も static な storage を利用したのもある。全体でも変容タンパク質以外にも、static な storage となり得るものはいろいろあるであろう (helix coil transformation など)。repression の場合は repressor はたえずつくられ、他方 decay しているのかも知れないが、DNA がある種のタンパク質（ヒストン？）でおおわれ、活性を欠いているようなときは、static な storage になっていると考えられる。

何れにしても、細胞内の変化（図1の“2”の process analogue）にあたる）がパルスとなり、“1”のオートマトンの storage に入り、これが以後“2”の諸過程を制御すると考えると、分化の不可逆性はとりたててこだわるべきことではなくなる。こだわりをすててもすぐとは説明にはならないが、説明するにはこのような見地から実験を進めるより他はない。他方実験するにしてもこういう見透しを欠いていると、その解釈や論理の扱い方にとまどう危険がある。

次に、DNA の活性不活性の pattern とその発現との関係を考えてみる。いまこの pattern の情報量を n ビットとすると、それは 2^n の多様性を支配できることになる。 $n=10$ とすると $2^n \sim 1000$ となり、 $n=100$ とすると $2^n \doteq 10^{30}$ となることに注意したい。故にいま n を DNA の operon 数とすると、 2^n はおどろくべき数になる。これは一つの可能性をいっているだけで、それだけの多様性がそのまま出てく

るのではない。しかし生体の多様性、複雑さがあるビット数 N であらわされたとすると、それに対応するテープの情報量はただか $\log_2 N$ の程度になるということである。Jacquard の機械では制御テープの情報でミシンの動きが制御され、複雑な図形が刺繍されて行く。生体では DNA のテープが mRNA によみとられ、これによりつくり出される酵素がミシンのようにはたらいで、立体的な多様性をつくり出しているのであろう。このように考えると単なる類推ではない。そしてこのミシンにあたるもの（連続系）が Neumann のいう kinematic machine にあたるのであろう。

発生のとき、卵割が終ると RNA の合成が盛んになるとか、そのうち陥入がおこるとか、時間に支配されているいろいろな過程がおこる。あるすじ書きは DNA のテープにあらかじめ記録されているであろうし、またこのテープと細胞質の何か（たとえば grey crescent）とオートマトンの相互作用である段階、段階の変化がきまって行くのかも知れない。全部が前成説でいうようにすじ書きにあるのではないことは、grey crescent を余分に移植するとあとの辿るみちが違ってくることでもわかる。またアクチノマイシンなどのきき方も、この段階で違ってくる。これも連続系とオートマトンの相互作用で解釈されることかも知れない。

物理学や化学の出身者と生物学者とで研究対度に違いがある。それは一つには連続系の扱い方になれているかどうかで、連続系だと隣近所も想像がつき、理論の網をうまくはりめぐらすと、ある範囲で大抵のことがひっかかる。故に特異性を個々につかまえるより、特異性の少ないもので一般論を展開したが（補註 3）。それから特異性にこだわる各論的なものを軽んずる悪風も生じてくる。所で非連続系では個々をあたって見なければならぬ。Jacob や Monod の所ではある mutant がみつかりとそれにうちこむというが、mutant とは論理回路の一部がこわれたものである。回路の点検でコードをはずしたりつけたりするのと同じで、個別ととりこむことにより、オートマトンの複雑な回路がときほぐされてくる。発生の場合もそうで、生物学全体

として、しばしばこういう各論的なものが行われるとしても、不思議がるにはあたらない。数学的には有限数学的な面と連続解析的な面があるように、実験的にも二つの面があるので、それを使いわけ、かつ総合して考えることが必要になるのである。

補註3ある種の生体高分子が特異性がないから扱い易いとある会で物理出身者が言ったのに対し、特異性のある方が扱い易い（それをうまく利用することを考えると）と生物関係者がいって、論争になったことがあった。

代謝の kinetics の計算機による simulation で、Chance の一派⁸⁾ や Heinmets⁹⁾の仕事はすばらしいが、これらは連続解析を中心としていて、“1”のオートマトンの制御が顕著でないとき（そういう場合もあるし、また大切である）偉功を奏する。しかしこれで生物学の全分野をおおうわけには行かない。

これに対して Stahl のオートマトン理論¹⁷⁾は連続系のことを捨象した理論といえる。つまり図1の“2”、“3”を単純に一定の delay τ_1 , τ_2 , ……でおきかえた範囲（図2参照）で行われる考え方で、これも大切である。そして彼は反応系の論理回路（オートマトン）を継時的に software 化し、SDS 920 という計算機を使い TASP (Turing Automaton Simulating Programming) という software で扱っている。しかし生命の特色はこの二つのものの総合にあるのだから、この報告にあるように hybrid computing system の考え方を推進して行くことが必要になるのであろう。

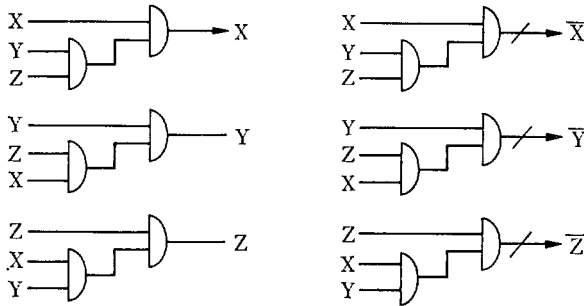
5. 分子変容と分化

柴谷氏は分子オートマトンの考えを変容タンパク質で説明し、これにより生物学の多くの根本問題に解明の光があたえられるのではないかと示唆している¹⁾。思うに分子オートマトンを説明するにしても分子変容は極めて好都合な考え方である。

たとえば、ウィルス RNA が自己複製をするとき、例えば A が変容タンパク質の入力側にはたらくと、出力側も A と作用する性質が

あるらしい。あるいは AUCG の何れかを X, Y, Z としたとき (X, Y, Z) → (X, Y, Z) と 3 組で入力 → 出力となっているのかも知らない。

図 4 核酸分子における情報変換



X が \bar{X} に変換されるとき、Y, Z が何等かの形で論理積となり、同様に X が \bar{X} に変換されるときも Y, Z がきいてくると考えられる。

これに対して DNA を templet として RNA が合成されるときは

$$(X, Y, Z) \rightarrow (\bar{X}, \bar{Y}, \bar{Z})$$

と変換される。 $\bar{X}, \bar{Y}, \bar{Z}$ はそれぞれ X, Y, Z の否定で、X を A とすると \bar{X} は U, X を C とすると \bar{X} は G といった具合と考える。故にこれを否定回路と見ることもできる。もしこれを肯定とすると、 $(X, Y, Z) \rightarrow (X, Y, Z)$ の方が否定と考えられる (便宜上のとりきめ)。

もし A, C, G, T (または U) が単独にはたらかず、3 組ではたらくとすると、これは図 4 のように論理積になっていることになる。このように論理和のときは X または Y がはたらいても、X, Y ともにはたらいても出力側が応答するようなことを考えておけばよい (分子的な細目は別に考えることにして)。storage も変容状態のフリップフロップを考えると楽に考えられる。さきに DNA の活性, 不活性の状態を想定したが、これは DNA の 2 重螺旋線の helix-coil 変化*で

* Helgoland でも私の講演のとき Dr. Hess が Eigen (Max-Planck-Institut) の実験をひいてこのことをいった¹⁰⁾。

はないかという考え方もある。しかしそれは DNA にまわる変容タンパク質による、と考える方が考え易いかも知れない。あるいは分子変容が DNA の helix-coil 変換と関係し、前者が誘因となり、それが DNA の変化で安定化されるのかも知れない。バクテリアや一般に前核生物 (procaryotic organism) では DNA の変化だけがきいているのかも知れない。

このように考えると、変容タンパク質は生体内の論理回路の有力な回路素子になっているといえそうである。

理論構成の都合だけからいうとそのとおりであるが、分子的にはどういうことになるのであろうか。

分子変容の transient の過程は一まずおいて問題を考えて見る。いまあるタンパク質に R と T という 2 個の state を考え、何れも k 個の subunit よりなり、各 unit に 1 個の site があり、S という substrate がそこを占める可能性があるとしよう。そこで

n : 自由な S の分子の数

n_0 : 自由な R の分子の数

n'_0 : 自由な T の分子の数

n_ν : ν 個の site が S で占められている R 分子の数

n'_ν : ν 個の site が S で占められている T 分子の数

とすると

$$n + \sum_{\nu=1}^k \nu(n_\nu + n'_\nu) = N_S \quad (\text{S の総数})$$

$$\sum_{\nu=0}^k n_\nu + \sum_{\nu=0}^k n'_\nu = N_R + N_T \quad (\text{タンパク質分子の総数})$$

とすると、この系の混合エントロピーに対応する形態数の部分は

$$W = \frac{(N_R + N_T + N_S)!}{n! \prod_{\nu=1}^k n_\nu! \prod_{\nu=1}^k n'_\nu!} \prod_{\nu} \left(\frac{k!}{\nu! (k-\nu)!} \right)^{(n_\nu + n'_\nu)}$$

すると、この系の free energy は Frenkel の方法で求めると

$$G = n(G_s + kT \log c) + \sum_{\nu=0}^k \left(G_{\nu} + kT \log \frac{c_{\nu}}{k!} \right) \\ + \sum_{\nu=0}^k \left(G'_{\nu} + kT \log \frac{c'_{\nu}}{\nu! (k-\nu)!} \right)$$

となる。ここで G_s, G_{ν}, G'_{ν} は S や (ν 個の site に S がついている) R や T の分子 1 個当りの free energy で、混合エントロピーの影響は捨象したものである。また

$$c = \frac{n}{N_S + N_R + N_T}, \quad c_{\nu} = \frac{n_{\nu}}{N_S + N_R + N_T}, \quad c'_{\nu} = \frac{n'_{\nu}}{N_S + N_R + N_T}$$

ここで $\delta G = 0$ で平衡条件を求めるのであるが³、附帯条件として $\delta N_S = 0, \delta(N_R + N_T) = 0$ を使い

$$\left. \begin{aligned} \delta N_S = \delta n + \sum_{\nu=1}^k \nu (\delta n_{\nu} + \delta n'_{\nu}) &= 0, & \lambda_1 \\ \delta N_R + \delta N_T = \sum_{\nu=0}^k \delta n_{\nu} + \sum_{\nu=0}^k \delta n'_{\nu} &= 0, & \lambda_2 \end{aligned} \right\}$$

これに Lagrange の multiplier, λ_1, λ_2 をかけて、 $\delta G + \lambda_1 \delta N_S + \lambda_2 (\delta N_R + \delta N_T) = 0$ を求めると

$$\begin{aligned} -\lambda_1 &= G_s + kT \log c \\ -\lambda_2 &= G_o + kT \log c_o = G'_o + kT \log c'_o \end{aligned}$$

となり、これより

$$\left. \begin{aligned} kT \log \frac{c_{\nu}}{c^{\nu} c_o} \frac{\nu! (k-\nu)!}{k!} &= \nu G_s + G_o - G_{\nu} \\ kT \log \frac{c'_{\nu}}{c^{\nu} c_o} \frac{\nu! (k-\nu)!}{k!} &= \nu G'_s + G'_o - G_{\nu} \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

$\nu=1$ のときは

$$\left. \begin{aligned} \frac{c_1}{c c_o} &= k \exp \frac{G_s + G_o - G_1}{kT} = k K_R \\ \frac{c'_1}{c c_o} &= k \exp \frac{G_s + G'_o - G'_1}{kT} = k K_T \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

ここで、Monod ら¹⁸⁾が考えているように、各 subunit の対称性を考

え,

$$G_0 - G_\nu = \nu(G_0 - G_1), \quad G'_0 - G'_\nu = \nu(G'_0 - G'_1)$$

とすると,

$$\left. \begin{aligned} \nu G_S + G_0 - G_\nu &= \nu(G_S - G_0 - G_1) \\ \nu G_S + G'_0 - G'_\nu &= \nu(G_S - G_0 - G_1) \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

となるので

$$\frac{c_\nu}{c^0 c_0} = \frac{k!}{\nu!(k-\nu)!} K_R^\nu, \quad \frac{c'_\nu}{c^0 c'_0} = \frac{k!}{\nu!(k-\nu)!} K_T^\nu$$

ここで

$$c K_R = \alpha, \quad c K_T = \alpha \beta, \quad \beta = \frac{K_T}{K_R}$$

とおくと

$$c_\nu = c_0 \frac{k!}{\nu!(k-\nu)!} \alpha^\nu, \quad c'_\nu = c'_0 \frac{k!}{\nu!(k-\nu)!} (\alpha \beta)^\nu$$

これより

$$\left. \begin{aligned} \sum_{\nu=0}^k c_\nu &= \frac{\sum n_\nu}{N_S + N_R + N_T} = c_0 (1 + \alpha)^k \\ \sum_{\nu=0}^k c'_\nu &= \frac{\sum n'_\nu}{N_S + N_R + N_T} = c'_0 (1 + \alpha \beta)^k \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

となり,

$$\left. \begin{aligned} \sum_{\nu=1}^k \nu c_\nu &= c_0 \alpha k (1 + \alpha)^{k-1} \\ \sum_{\nu=1}^k \nu c'_\nu &= c'_0 \alpha \beta k (1 + \alpha \beta)^{k-1} \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

となり, Monod, Wyman, Changeaux¹⁸⁾ の式がこれから導かれる*. $\sum \nu(c_\nu + c'_\nu)$ はこの酵素に触媒される反応速度に関係のある量である. いまこの量を考え, S がなければ T の方が安定であるとする. L をその間の平衡恒数とすると

$$\frac{c_0}{c'_0} = L \ll 1$$

* この式をもとに, multi-enzyme system の反応の on-off 的な性質を導こうとする試みもある¹⁹⁾.

で大部分のタンパク質は T になる. 次に S は T よりも R の方向につき易いとする $K_R \gg K_T$ で $\beta \ll 1$ となる. 故に

$$\sum_{\nu=1}^k \nu c_{\nu} \gg \sum_{\nu=1}^k \nu c_{\nu}'$$

となり, S がつくことにより大部分のタンパク質は R にかわる. これが allosteric な変化である.

次に transient のことを考えて見る. いまこの混合系での各分子 1 個あたりの chemical potential を

$$\left. \begin{aligned} \mu_s &= G_s + kT \log c, \\ \mu_{\nu} &= G_{\nu} + kT \log \frac{c_{\nu}}{k!}, \\ \mu_{\nu}' &= G_{\nu}' + kT \log \frac{c_{\nu}'}{k!}, \end{aligned} \right\} \quad (6)$$

ここで, はじめ $N_s \doteq 0$ とし, ついで S を加え N_s をますと, $\mu_{\nu}' > \mu_{\nu}$ etc. となり, また (1) の平衡条件はこの記法では

$$\mu_{\nu} = \mu_0 + \nu \mu_s, \quad \mu_{\nu}' = \mu_0' + \nu \mu_s \quad (1')$$

となるはずであるが, その (S の少ないときの) 平衡は崩れ

$$\mu_{\nu} < \mu_0 + \nu \mu_s, \quad \mu_{\nu}' > \mu_0' + \nu \mu_s \quad (7)$$

などとなり, $T \rightarrow R$, $TS_{\nu} \rightarrow RS_{\nu}$, $S+R \rightarrow RS$ の方向に反応が進行する. ここでそれぞれの反応坐標の chemical rate の flux が信号電流にあたり, (7) が電流に必要な電位差に対応している. S を加えたことがスッチを入れたことにあたり, この信号で $T \rightarrow R$ にかわり, このタンパク質により触媒される反応も on になる.

feedback inhibition の場合は, この計算を少し改めると, inhibitor がタンパク質につくことにより, $R \rightarrow T$ の信号電流にあたる変化がおこり, 反応は阻害されることがいえる. これらは位相空間内の flux であり, (7) は電位差のようなもので, これと, タンパク質内をたとえば inhibitor より, 少しはなれた site の S の所に信号がつかはるのではないかと考えた信号の flux とは意味が違っている. 後の

考えは少し考え方が狭いようである。しかし $R \rightarrow T$ や $T \rightarrow R$ にあたり、反応坐標のどの部分が速度論的に決定的で、そこではどのような分子過程が行はれるかをはっきりさせないと、この信号の flux の意味は具体的にならない（各坐標での chemical potential による強度因子は計算できるが、これだけでは chemical rate はきまらない）。

さきに述べた、 X, Y, Z が一方につくと他方に X, Y, Z がつくといった場合も、 X, Y などの site から簡単に信号がつたわるのではなく、全系の free energy を考え、いわばエントロピーの場がはたらいて $T \rightarrow R$ などの反応の場を進めているのであろう。そういう強度的なものに対し、 X, Y などのついた site からの何らかの信号は、反応坐標の throttling factor をかえるのに役立っているのかも知れない。タンパク質分子の内部をとおして何らかの情報がつたわるのではないかという考え方は、1960 年頃島内武彦氏により示唆された²⁰⁾。しかし当時は変容タンパク質のことも知られておらず、我々としては貴重な示唆を活かして発展させることはできなかった。このことは日本の生物物理として極めて残念なことで、反省を迫られるのである。

註 この問題は、私の印象ではストレスのある固体に、ヒビが入り、これがストレスのエネルギーを破壊に動員すると同様な過程ではないか、全系のエントロピーなどよりきまる反応の場 ($R \rightarrow T$ が $T \rightarrow R$ の) がある所で、何らかの変化が蛋白質の内部をつたわり、これが場を形づくる free energy を開発して行く信号になっているのかも知れない、という考えである。

分化について柴谷氏は細胞の膜表面のはたらきをあげている¹⁾。誘導などの現象で表面が大きいのはたらきをしていることはうなずかれるが、分化の論理回路を考えると、DNA のテープがやはり主役をしているのではあるまいか。膜は情報伝達の重要な役をしているのであろうが、論理的には DNA のようなものが支柱となる (digital な操作をより確実ならしめている) と考えることはできないだろうか。私はこのように考えて、分化に関係する i という部位の活性に関する 2 値変数を g_i とかき、また mitosis の信号を g_M とかき、この部位に関係した RM を x_i としたとき、 x_i の kinetics が

$$\frac{dx_i}{dt} = \bar{g}_M g_i \left(\prod_{j \neq i} g_j + \prod_{j \neq i} \bar{g}_j \right) - k_i x_i \quad (5.1)$$

となるように考えて、分化の数理をうちたてようとしている¹⁰⁾¹¹⁾。ここで g_M は mitosis の信号とする。各 $g_i=1$ ならば未分化、これに対して g_1, g_2, g_3, \dots という数列が 1000 …… , 01000 …… ; 00100 …… といった形になっているものを分化した状態に対応する、と考えられないかと思っている。

この考え方では記憶は dynamical で、 $g_i=1, g_j=0(j \neq i)$ ならば x_i は常に生成され、かつ $x_i \geq (x_i)_c$ になっている。しかしこういう dynamical な記憶だけでなく、static な記憶が分化と関係している可能性も勿論否定するものではない。

6. 細胞分裂の数理

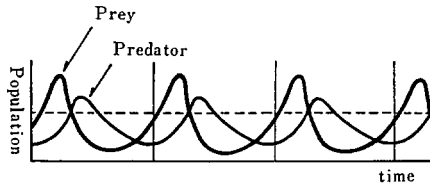
細胞分裂も digital な現象であるが、その背景には連続量的な kinetics も考えられる。いまこれに関係した RM を x とすると、その kinetics が x についての一階の微分方程式だったら、cell cycle の間に動揺することは説明しにくい。 x がふえたり減ったりすることを説明するには、最低 2 階の微分方程式になっていることが数学的には望ましい。このことはまた数学的には

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \varphi_1(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= \varphi_2(x, y) \end{aligned} \right\} \quad (6.1)$$

という 1 階の 2 元連立微分方程式と等価である²¹⁾。このことは x とは別に y という RM が存在し、これが x と kinetic にからみあっていることを示している。Goodwin²²⁾ は生態学における prey-predator の関係を引いて、生体物質間に野ウサギと山ネコの場合のような population curve があらわれ、cycling を行うことを示している。第 5 図は population curve の一例である。

一般には x, y, z, u, v, \dots などの RM が相関しあって

図 5 Prey-Predator の関係



$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \varphi_1(x, y, z, u, v, \dots) \\
 \frac{dy}{dt} &= \varphi_2(x, y, z, u, v, \dots) \\
 \frac{dz}{dt} &= \varphi_3(x, y, z, u, v, \dots) \\
 \frac{du}{dt} &= \varphi_4(x, y, z, u, v, \dots) \\
 &\dots\dots\dots
 \end{aligned} \right\} (6.2)$$

となっていることを推測させるが、この最小限の形として (6.1) を考えることにする。(6.2) にもとづいて考えると、 z, u, v, \dots の変化が無視できるか、平均値でもとっておけばすむと仮定して、これを (6.1) の形に簡単化して考えたことになる。さらに (6.1) に step 函数値似を使い

$$\left. \begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \alpha(x, y, u, v)g_y - k_1x \\
 \frac{dy}{dt} &= \beta(x, y, u, v)g_M - k_2y
 \end{aligned} \right\} (6.1')$$

という形に書けるものとする。ここで

$$\left. \begin{aligned}
 g_M &= 1 & x \geq x_c & \text{のとき} \\
 g_M &= 0 & x < x_c & \text{"} \\
 g_Y &= 0 & y \geq y_c & \text{"} \\
 g_Y &= 1 & y < y_c & \text{"}
 \end{aligned} \right\} (6.3')$$

と仮定しておく、 x_c, y_c はある域値である²³⁾。 α, β は x, y, u, v のあ

る函数であるが，簡単化して考えるときは定数と見てもよい．ここで g_M を mitosis のおこる信号 ($g_M=1$ のときおこる) と考えておく．

他方 DNA の増殖もある信号 $g_D=1$ によりはじまると考え，(6.1') に対応して

$$\left. \begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \gamma(x, y, u, v)g_V - k_3u \\ \frac{dv}{dt} &= \delta(x, y, u, v)g_D - k_4v \end{aligned} \right\} \quad (6.4)$$

に従うものとする．ここで γ, δ は α, β と同様の性質のもので， g は

$$\left. \begin{aligned} g_D &= 1, & u \geq u_c \text{ のとき} \\ g_D &= 0, & u < u_c \text{ のとき} \\ g_V &= 0, & v \geq v_c \text{ のとき} \\ g_V &= 1, & v < v_c \text{ のとき} \end{aligned} \right\} \quad (6.3')$$

(6.1') と (6.4) で， x, y, u, v の scale を適当にとり， $\alpha = \beta = \gamma = \delta = 1$ とおくことにする．次に時間の scale を適当にとり， $k_1 = 1, k_3 = \text{const.}$ とし， k_2, k_4 については

$$\left. \begin{aligned} k_2 &= k_{20} + (g_M \cup g_1 \bar{g}_D)k_{21} \\ k_4 &= k_{40} + (g_D \cup \bar{g}_1 \bar{g}_M)k_{41} \end{aligned} \right\} \quad (6.5)$$

とおくことにする．ここで g_i は

$$g_i(t) = (g_i(t-\tau) \cup g_D) \bar{g}_M \quad (6.6)$$

で，Yčas, Sugita, Bensam²⁴⁾ のいう不活性 DNA の存在を示す 2 値数と見ることができる．彼等によると S 期に DNA は



と duplicate するが，その一半は次の mitosis がはじまるまで活性をもたず，mitosis が終り，娘細胞に分配されてのち活性を得ると考えている．(6.6) はこのことを示している．

図 5 は cell cycle における g_M, g_D, g_V, g_T, g_1 や k_2, k_4 の変化を表示したもので，分裂が終ると G_1 で $k_4 = k_{40} + k_{41}$ となり， k_{41} が大きいとすると v は急に減少し， u はまして $g_D=1$ となって，DNA の自己増殖となる．この間 $k_2 = k_{20}$ は小さく， y の減衰は少ないとする．S 期

図 6 Cell Cycle と信号の変化

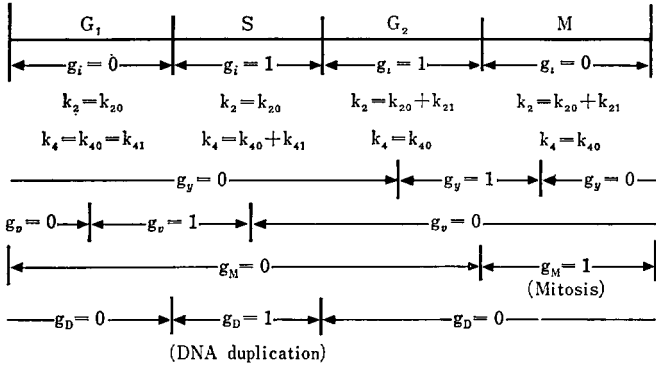
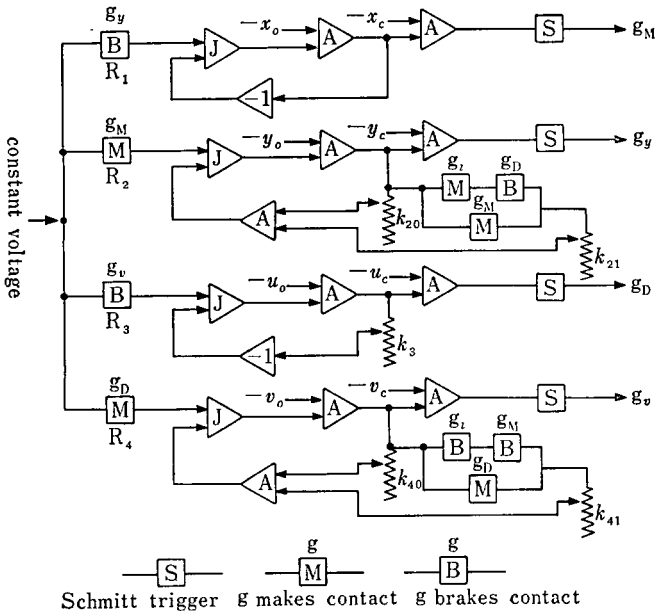


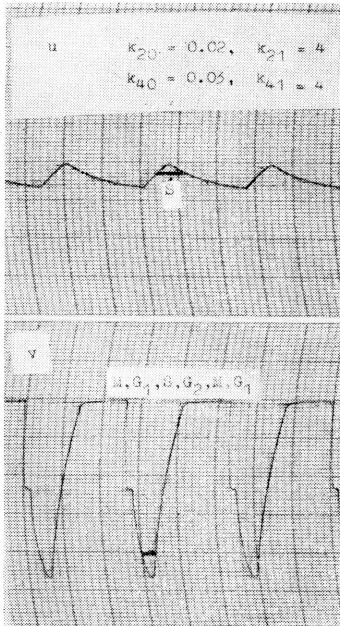
図 7 ハイブリッド計算系のブロック線図



図で x_0, y_0, u_0, v_0 は初期値であるが steady cycling にはきいてこない。その影響は decay にかいてきて、その値に関わらず終局的には一定の cycling になる。

が終ると、 $k_4=k_{40}$ という小さい値になり、 $k_2=k_{20}+k_{21}$ で y がへりはじめ、ついで x がまして $g_M=1$ となり、分裂に入ることが考えられる。図 6 はこれを simulate する計算機のブロック図で、図 7 はその計算の結果の一例である。 x と y との関係も同時に求めたのであるが、計算中夜ふけとなり頭が混乱し、思わしい図が得られなかった。計算は明大工学部の機械を使ったが、その後同学の事情で次の計算は本稿の

fig 8 計算の結果



脱稿までに間にあわなかった。

これらの計算で注意することは、初期値のあたえ方によらず、ある定常な cycling があらわれることで、これを数学的に証明するかわりにブロック線図を見ると、直観的にこのことがわかる。即ち初期値をどのようにあたえても、その結果は回路の性質として減衰し、そのあととは一定の cycling を行って定常な状況になる。このことは生物学的にも興味のある大事なことであろう。他方数値実験をするときも、初期値によらないということは、計算を楽にしてくれる。この初期値のことについては、明大工学部の西山栄枝氏より貴

重な御注意をうけたことを記しておく。

以上の計算は見当をつける程度のものにすぎないが、これで DNA の自己増殖と分裂とのメカニズムがからみあっていることが想像つく。DNA が倍増しても mitosis がおこらないで多核細胞となるときは DNA² とならず



となることも考えられる。発癌のときは k_4 に何か違った形が考えられるのかも知れない。

k_2 は (6.5) によると g_M や g_i, g_D に依存しているが、便宜上これがある定数として (6.1') をとくと、 k_2 が大きいと cycling の周期が短くなり、卵割のときを推測させ、また k_2 を小さくすると、周期が長くなり、神経細胞など成熟すると分裂しなくなる場合に対応しているように考えられる。これらの図面はその中整理する予定である (この前の preliminary な計算の結果は IEG#3 に出した²¹⁾).

以上のことを念頭に、受精や成熟の場合の k_2, k_4 の形を推測すると

$$\left. \begin{aligned} k_2 &= g_f \bar{g}_m \{ k_{20} + g_c k'_{20} + (g_M \vee g_i \bar{g}_D)(k_{21} + g_c k_{22}) \} \\ k_4 &= g_f \bar{g}_m \{ k_{40} + g_c k'_{40} + (g_D \vee \bar{g}_i \bar{g}_M)(k_{41} + g_c k_{42}) \} \end{aligned} \right\} \quad (6.7)$$

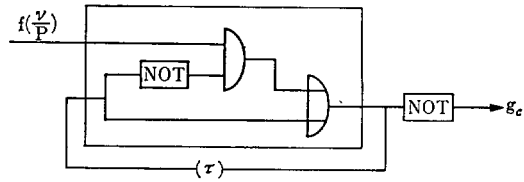
という形が一案として考えられる。ここで $g_f=1$ は受精の信号、 $g_m=1$ は細胞の成熟 (神経などの場合) の信号とする。 g_c は v の値を、細胞内のタンパク質の総量 P で割った濃度 (v/P) の関数で

$$\begin{aligned} \frac{v}{P} \geq c_k & \quad \text{なら} \quad g_c = 0 \\ \frac{v}{P} < c_k & \quad \text{なら} \quad g_c = 1 \end{aligned}$$

となる2値数とする。故に $g_f=1, \bar{g}_m=1$ で P が大きい間は $g_c=1$ で、分裂も頻繁におこるが、卵割が進み細胞が小さくなると v/P は大きくなり、 v は変動するが v/P の最大値が c_k をこえると $g_c=0$ となり、卵割はとまると考えるのである。細胞が成熟し $g_m=1$ となると $k_2=0, k_4=0$ となり分裂はおこらなくなる。なお卵割がおわると P が再び大きくなっても再発しないのは、図9のようなオートマトンの回路になっているからであろう。

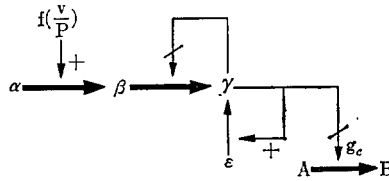
k_1, k_2, k_3, k_4 にしても、また $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ にしても、もっと複雑な函数になっていると思われるが、できるだけ簡単化して考えて、そのときどのような性質の函数型でなければならないか、を推測してみた次第である。物質的基礎など将来明瞭になるのをねがっている (補註 4)。

図 9a 反応系のオートマトン



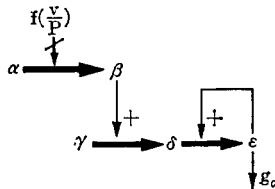
$\frac{v}{P} < 0_k$ なら $f(\frac{v}{P}) = 0$ で、オートマトンには信号 0 が hold され、 $g_c = 1$ となる。
 $\frac{v}{P} \geq 0_k$ なら $f(\frac{v}{P}) = 1$ で、オートマトンには信号 1 が hold され、 $g_c = 0$ となる。

図 9b 反応系の一例



$\alpha \rightarrow \beta$ という反応は $f(\frac{v}{P})$ で触媒され、 $\beta \rightarrow \gamma$ は γ で阻害され、 $\epsilon \rightarrow \gamma$ は γ で促進されるとする。 $A \rightarrow B$ を進める g_c は γ の否定にあたる。

図 9c 上と等価な反応系



これと等価な反応系はいろいろ考えられる。

補註4 (6.1') の微分方程式系の性質を見るために、簡単化して
 $\alpha = \beta = 1$, k_2 は k_{20} と $k_{20} + k_{21}$ の平均の定数とおき,

$$k_1 x \rightarrow x, \quad k_1 y \rightarrow y, \quad k_1 t \rightarrow t$$

$$\frac{k_2}{k_1} = k$$

と書いて次の形にして見る.

$$\frac{dx}{dt} = g_y - x, \quad \frac{dy}{dt} = g_M - ky \quad (6.1'')$$

mitosis の終わったときを $t=0$ とし, このときの x を x_0 , y を y_1 とする. そのあと, $y=y_c$ になる時刻を τ_1' とかくと, $0 \leq t \leq \tau_1'$ では

$$x = x_0 e^{-t}, \quad y = y_1 e^{-kt}$$

$t = \tau_1'$ では $x = x_0$, $y = y_c$.

次に x が再び x_0 になる時刻を τ_1 とかくと, $\tau_1' \leq t \leq \tau_1$ では

$$x = 1 - (1 - x_0) e^{-(t - \tau_1')}$$

$$y = y_1 e^{-kt}$$

$t = \tau_1$ では $x = x_0$, $y = y_0$.

次に x が極大になるときを $t = \tau_1 + \tau_0'$ とすると, $\tau_1 \leq t \leq \tau_1 + \tau_0'$ では

$$x = 1 - (1 - x_0) e^{-(t - \tau_1')}$$

$$ky = 1 - (1 - ky_0) e^{-k(t - \tau_1)}$$

となり $t = \tau_1 + \tau_0'$ で $x = x_1$, $y = y_c$ となる. このあと $t = \tau_1 + \tau_0$ で $x = x_c$ に減少する. 故に $\tau_1 + \tau_0' \leq t \leq \tau_1 + \tau_0$ の間では

$$x = x_1 e^{-(t - \tau_1')}$$

$$ky = 1 - (1 - ky_0) e^{-k(t - \tau_1)}$$

で, $t = \tau_1 + \tau_0$ で $x = x_c$, $y = y_1$ となる. これより $\tau_1'' = \tau_1 - \tau_1'$, $\tau_0'' = \tau_0 - \tau_0'$ と書くと

$$\frac{1 - x_c}{1 - x_0} = e^{-\tau_1''}, \quad x_0 = x_c e^{-\tau_1''}$$

$$\frac{1 - x_1}{1 - x_c} = e^{-(\tau_0'' - \tau_1)}, \quad x_c = x_1 e^{-\tau_0''}$$

となり, x_0, x_c, x_1 を消却すると

$$\frac{e^{-\tau_1''}(1 - e^{-(\tau_0'' - \tau_1)})}{1 - e^{-\tau_0''}} = \frac{1 - e^{-\tau_1''}}{1 - e^{-\tau_1}} \quad (6.8)$$

となる. 他方

$$\frac{1 - ky_c}{1 - ky_0} = e^{-k(\tau_1' - \tau_1)}, \quad y_c = y_1 e^{-\tau_1'}$$

$$\frac{1-ky_1}{1-ky_0} = e^{-k(\tau_0-\tau_1)}, \quad y_0 = y_1 e^{-k\tau_1},$$

となり, y_0, y_c, y_1 を消去すると

$$\frac{e^{-k\tau_1'}(1-e^{-k(\tau_1'-\tau_1'')})}{1-e^{-k\tau_1}} = \frac{e^{-k\tau_1}-e^{-k\tau_1'}}{e^{-k\tau_1}-e^{-k\tau_1''}} \quad (6.8')$$

故に steady cycling のときは (6.8) (6.8') より $\tau_1', \tau_1'', \tau_0', \tau_0''$ の中 2 個が任意にきめられる, 即ち (6.1'') の積分定数となる。これが steady cycling になることは回路図の方よりうかがわれる (西山氏による)。これらのことを念頭にアナログ計算機にかけて見ると, この形の式の数学的な特色がうかがわれる。詳細は別の機会に図と共に述べることにするが, k が大きくなると周期が短くなり (卵割のときを思はせる), k が小さくなると分裂は事実上おこらなくなるがうかがわれる。これから見ても k または k_2, k_4 のような定数 (decay constant) が cell cycle の周期をきめるのに大事な (数学的には便利な) ものであることが推測される。故に各細胞のサイクルを同期させる (誘導のときにも) 場合, この定数が人為的に, または自然に調整されて行くのであろう。

この研究を進めるにあたり, アナログ計算機の実行にあたられた明大工学部, 本多高, 青木征夫, 中川浩徳の諸氏および助言をあたえられた同学小川康男, 西山栄枝の両氏に謝意を表したい。

- 1) 岡田節人他, 発生—その生化学的アプローチ—, 蛋白質, 核酸, 酵素 11, No. 11 (1966).
- 2) Sugita, M., J. Theor. Biol. 1, 415 (1961).
- 3) Sugita, M., J. Theor. Biol. 4, 179 (1963).
- 4) Sugita, M. and Fukuda, N., J. Theor. Biol. 5, 412 (1963).
- 5) Sugita, M. Ann. Report Res. Grp. Biophys. Japan, IV, 43 (1965).
- 6) 杉田元宜, 一橋大学自然科学研究 8, 1 (1965).
- 7) 杉田元宜, 一橋論叢 56, 1 (1966).
- 8) Chance, B. J., J. Biol. Chem. 235, 2440 (1960); Chance, B. J., Garfinkel, D., Higgins, J. and Hess, B., J. Biol. Chem. 235, 2426 (1960); Hess, B. & Brand, K., Helgoländer wiss. Meeresunters. 14, 129.
- 9) Heinmets, F., J. Theor. Biol. 6, 60 (1964); —, Electronic Aspects of Biochemistry. Ed. by B. Pullman, Acad. Press, New York, 415 (1964); —, Helgoländer wiss. Meeresunters. 14, 168; —, Analysis of Normal and Abnormal Cell Growth (Plenum

Press, 1966).

Heinmets の行き方は連続数学の手法を生体に駆使したものとしては当代随一であろうが生体には連続数学の手におえないものもあり、私の報告はそういう領域と連続数学との総合を試みているのである。

- 10) Sugita, M., *Helgoländer wiss. Meeresunters.* **14**, 78 (1966).
- 11) Sugita, M., *J. Theor. Biol.* **13**, 330 (1966).
- 12) Coon, H. G., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **55**, 66 (1966); Cahn, R. D., Cahn, M. B., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **55**, 106 (1966).
- 13) Garfinkel, D., *J. Biol. Chem.* **241**, 286 (1966).
- 14) Sugita, M., *Hitotsubashi J. of Arts and Sciences*, **6**, 45 (1965).
- 15) 杉田元宜, *生命と科学* **5**, *生命と制御* 233 (共立, 1966).
- 16) Monod J. & Jacob, F., *Cold Spring Harbor Symp. quant. Biol.* **26**, 389 (1961).
- 17) Stahl, W. R., *J. Theor. Biol.* **8**, 371 (1965); — & Goheen, H. E., *J. Theor. Biol.* **5**, 266 (1963); —, *Perspect. Biol. Med.* *VIII* 373 (1965).
Stahl, W. R., Coffin, R. W. and Goheen, H. E., *Proceedings-Joint Computer Conference* p. 89 (1964); —, *J., Theor. Biol.* **14**, 187 (1967).
- 18) Monod, J., Wyman, J. and Changeaux, J., *J. Mol. Biol.* **12**, 88 (1965).
- 19) Yčas, M. private communication.
- 20) 島内武彦, *日本物理学会誌* **15**, 565 (1960).
- 21) Sugita, M., *Information Exchange Grp. # 3, scient. memo* No. 42 (1966).
- 22) Goodwin, B. C., *Temporal organization in Cells* (1963).
- 23) Sugita, M., *Ann. Report Res. Grp. Biophys. Japan*, *V*, 17 (1966).
- 24) Yčas, M., Sugita, M. and Bensam, A., *J. Theor. Biol.* **9**, 444 (1965).

(昭和 41 年 12 月 12 日 受理)

訂正

P.26 図 9a, 9b, 9c で $f(\frac{p}{q})$ は
 $f(\frac{p}{q})$ (否定) とする必要がある。