

遺伝子制御の論理回路論による 解析とスイッチ回路モデル による Simulation

(1963年2月1日受付)

杉田元宜, 福田信男*

Analysis of the Genetic Control of Microbial System using Logical Circuit and Analogue Computer

Motoyosi SUGITA and Nobuo FUKUDA*

(received Feb. 1, 1963)

In this report the nature of cellular regulation on genetic level is considered and the application of symbolic logic for the analysis of digital control is tried. For this purpose relay circuit composed of electromagnetic relays and a switch board is constructed.

There are behaviours of the digital as well as analogue (continuous) nature in the primitive control system, so that a combination of a relay circuit and an analogue computer is tried. In the Plate 1 the apparatus in the central part is the operation part of the analogue computer, the one on the left is the power source, and the one on the right is the pen recorder. In front of the analogue computer there is the relay circuit which is rather a small apparatus composed of relay kit (left) and switch board (right). The circuit of analogue computer is controlled by the relay circuit and the output of the computer is amplified and fed back to the relay circuit.

The logical equations for r (repressor) and o (the state of operator gene) are given by (3.1) and (3.3), which corresponds

* 放射線医学総合研究所, National Institute of Radiological Sciences (Chiba City).

with the circuit of fig. 5. For the purpose of interpreting the experimental result of Ono and Kameyama we considered a sort of RNA, which may combine with mRNA and inactivate the latter. We supposed that the former RNA has some relation with repressor and called it μ RNA. There is a mechanism X for the μ RNA formation. The logical relation for X is

$$X = r\bar{o}^0 = r \wedge (o^+ \vee o^c)$$

(see fig. 5).

The kinetic equation for mRNA and μ RNA formation is given by (4. 1) and (4. 2) respectively and the analogue computer is plugged in according to these differential equations. Fig. 9 shows the corresponding block diagram, where (mRNA) - (μ RNA) of (4. 3) shows the quantity of mRNA, which is not inactivated, and this quantity corresponds with the activity of the enzyme thus formed.

We tried at first to analyze the β -galactosidase induction, then tryptophan synthetase formation (see equations (5. 1) and (5. 2) and figs. 10, 11, 12).

We also considered the mathematical analysis of the primitive control system in general and the way of simulation of such a system. (5. 3) and (5. 4) are the general equations, where R_{ji} or R_{ik} is the logical functions and f_{ji} or f_{ik} is the ordinary function of metabolite of each compartment. Fig. 14 is a part of the direct analogue model and fig. 15 is the corresponding part of the indirect analogue circuit.

The contents of this paper are nearly the same as the paper which will appear in the Journal of Theoretical Biology.

1. ま え が き

生体制御の研究は、微生物や ascites tumor cell のような遊離細胞の研究により長足の進歩をとげている。

生体制御というと、従来は多細胞生物における神経やホルモンによ

るものが考えられていたが、1959年の Ciba Foundation Symposium⁽¹⁾では、そういう“制御装置”のない単細胞レベルでの制御がとりあげられ、そこでは単細胞や分子レベルで考えられる制御系を“primitive な制御系”と呼んでいる。

Primitive な制御系の性質がわかると、

i) 神経細胞も分化の進んだ細胞に他ならないので、そのはたらきの基本的なことが明らかになる可能性がある。実例としては記憶と RNA や酵素誘導との関係などが話題にのぼりはじめている⁽²⁾。

ii) ホルモンについては、そのはたらきをする物質は何らかの意味で細胞内ホルモン（情報伝達や制御の作用をする metabolite）と考えられるであろう、と Danielli⁽³⁾はいつている。

細胞レベルでの制御には

a) 遺伝子レベルを介しておこるもの、

これは作動遺伝子の open or closed の状態からもうかがわれるように、結果的にははっきりした digital 制御になっている。

b) 遺伝子とは直接関係なく、主として細胞質で行われるもの、

これはどちらかという analogue 的（連続量的）になっていて、ただ制御回路（情報回路などとともにあとで説明）としてみると、この2つの作用はからまりあっている。このものには次の2つが考えられる。

(1) 直接に反応や物質移動をひきおこす強度因子によるもの。これでは、ある状態（あとで述べる準平衡とみられるものでも、また流動的な状態、定常状態などであってもよい）から偏ったとき、復元作用を伴う強度因子があらわれて、問題の状態のある種の安定性を保とうとする直接的な調整作用で、一種の built-in stabilizer または自己

(1) G. E. W. Wolstenholm and C. M. O'Connor (ed), A Ciba Foundation Sympos. on the Regulation of Cell Metabolism (1959).

その後のこの方面の発展は次の文献にみられる。

Cold Spring Harbor Sympos. XXVI (1961).

(2) C. E. Smith, Science 138, 3543, p. 889(1962); H. Hydén et al, Proc. Nat. Acad. Science 48, 1366 (1962); 大木幸介氏もこういう着想をのべている。

(3) J. F. Danielli, Exper. Cell Research, Suppl. 6, 25 (1968).

制御性ともいえる。

(2) 酵素などの生成や活性化を制御して、間接的かつ parametric におこるはたらき。これは熱力学的に可能な反応が現実化される速度を触媒的に間接に左右しようとするもので、(1) よりも高度の (Cybernetics でいうような) “情報と制御のはたらき” が期待できる。

註 熱力学的には変化のおこる可能性が強度因子 (intensive factor) であらわされ、これが現実化される速度、つまり反応や物質移動の flux は

$$\text{flux} = \text{throttling factor} \cdot \text{intensive factor}$$

の形をとる。この flux は throttling factor によっても間接的に左右され、これを parametric forcing ともいっている。酵素のはたらきなどこれにあたっている。

なおこの強度因子が各種の自由度について 0 になると熱力学的な平衡になる (intensive factor = 0 で平衡条件が出てくる)。平衡状態でなくても (生体のような流動系でも) ある自由度については強度因子が 0 となるか、近似的に 0 になるとき (膜平衡など)、これを準平衡というのである⁽⁴⁾。

他方強度因子 $\neq 0$ でも throttling factor = 0 となり、flux = 0 となるとき、凍結または絶縁された状態という。生体ではこういう状況もしばしば利用されているようである。

この間接的な制御作用には、上のべた遺伝子を情報回路に含むものもあるので (回路の一部は ribosome など細胞質をとってもよく、またそのある部分は digital でなく analogue になっていてもよい)、次のようにわけて考えてもよい。

(a) 直接的に強度因子による復元作用など。

(b) 間接的に throttling factor による parametric なもの。このものはまた

(1) 制御回路が DNA レベルをとおり、結果的には digital なもの。

(2) DNA レベルをとおることなく、場合によっては analogue なもの。

直接的なものや、間接的でも DNA レベルを介しないと見られるも

(4) 杉田元宜, 科学 27, No 8, p. 416 (1957).

のについては、いろいろの解説、紹介があるので⁽⁵⁾⁽⁶⁾、この報告では DNA レベルを介する digital な制御系を主としてとりあげて、論ずることにする。

特に論理数学による解析や、switching 回路による simulation を進めながら、実験事実の整理や、新しい実験を進めるための示唆となることを、ここでは考えようとしている。さらに、このような digital 回路だけでは表わしきれないものは、これと analogue 計算機とを連動させ、それにより DNA レベルを介しない情報と制御のはたらきと、genetic なものとのからみあいも解析してみようとしている。

ただこのようなモデル化や論理解析は分子生物学の方でもあまり例がないので、ここで従来発表したもの⁽⁷⁾もとりまとめ、解説的に述べることにする。

なお実験的なことについては亀山忠典氏（現在金沢大）や小野浄治氏（放医研）より教えられたことが多く、この報告にも小野氏の協力をあおぐ予定であったが、同氏の外遊によりそれは果すことができなかった。

2. 生体反応と Feedback Control

次のような酵素反応



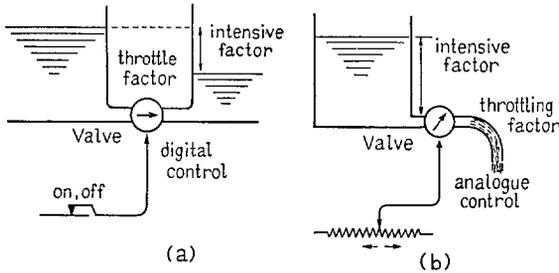
を考えてみると、生体内でも反応の可能性は熱力学的には free energy の関係できまる。即ち $S \rightarrow P$ という系の chemical potential できまる強度因子であらわされる。モデル化して考えると、図 1 の水位差がこれにあたる。これに対して酵素 E の触媒作用は、途中の弁の“開き方”に対応していて、熱力学的に可能性のある反応の速度の大きさを現実にきめている。この弁の開き方（矢印の角度）のような、直接的な力ではない parameter が間接的には強度因子と同様に $S \rightarrow P$ の flux

(5) 水野伝一, 日本臨床 20, No. 12, p. 220 (1962).

(6) 水納谷民太郎, 生物物理 1, No. 4, 253 (1961); 2, No. 3, p. 2 (1962).

(7) 杉田元宜, 小林理研報告 12, No. 3, 89 (1962); J. Theor. Biol. 4, 179 (1963).

図 1 流体モデルと制御弁



digital 制御と analogue 制御の別、及び intensive factor と throttling factor の関係などを示している。

を左右するので、parametric forcing というのである。

図 1 で E にあたる parameter を指令する信号が情報伝達にあたり、その情報のとおり弁を開くのが制御で、制御された状態（角度のような parameter）が情報にあたる⁽⁸⁾。

情報とは“何らかの意味のある結果を parametric にもたらす”ような、形態的なもの（時系列も含む⁽⁸⁾）である。その結果として生ずる現象を response といっている。情報に従ってこの response を生ぜしめる物理系が制御系で、このものはこの response を物理的に生ぜしめる実力行使の能力、つまり servomotor のようなものをそなえている。energy rich compound など、この役目にあたる。

これに対して情報の pattern がその response を生ずるのに、あらかじめその整理や conversion が必要なとき、そういう系を解読系といっている。mRNA の生成や、tRNA とアミノ酸の結合などこの解読系や制御系にあっている。

故に情報とは何らかの response の予期されるもので、そういうものを予期する物理的な根拠がないとき、そういう形態的なものは“まじない”にもならない。

次に、意味が解読できないか、熱雑音などのように意味がくみとれ

(8) 杉田元宜, 日本物理学会誌, 15, No. 10, 528 (1960).

ないか、または control できない response しかあたえないようなものを雑音 (noise) といっている。生体内には noise にあたるものも相当あるはずである。

次に図 1 a のように信号がスイッチで出ているとき、その状態を X とすると、例えば $X=1$ が on にあたるとき、 $X=0$ は off にあたり、こういう情報を digital なものという。作動遺伝子の open or closed の状態などこれにあたる。また *E coli* (大腸菌) の i^+ に対する i^- のように、ある座位に変異があるかどうかも digital な情報である。したがって、こういう遺伝情報やそのはたらきは switching 回路で simulate できるはずである⁽⁹⁾。

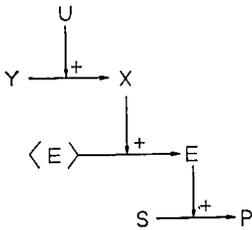
これに対して図 1 b のように、可変抵抗で連続的 (analogue) に電流や電圧をかえるとき、この電流や電圧でつたえられる情報のようなものを analogue な情報といっている。この電流の強さで直接弁の開き方がかわるとき、必ずしも情報に忠実に定量的に開くとはいえないので、そういう忠実さがほしいときは例えば情報をあらわす電圧を設定値として自動制御を行えばよい。しかし生体では、こういう手のこんだことはないようで、特に細胞レベルの制御では考えにくいことになる (補註 1)。

自動制御では設定値となる電圧と、response (弁の開き方のような) を電圧であらわしたものとを比べて、その差を増巾したり modulate して response を制御しているので、意識的な行動ではこういうこともあるが、多くの生体制御はそういう厄介なことにはなっていないのであろう。自動制御で response をあらわす情報を再び入力の一部とするところに feedback があり、ここに情報の closed loop がある。しかし closed loop がある、つまり feedback があるからといって、すべてがいわゆる自動制御になっているわけではないのである。

故に酵素反応の feedback 制御といっても、自動制御のような設定値にもとづいたものではなく、情報→response の所だけみると open

(9) M. Sugita, J. Theor. Biol. 1, 415, (1961).

図 2 parametric な作用の loop になっている。
伝達



次に X という情報が U という系からつたえられるとすると、例えば図 2 のように $Y \xrightarrow{U} X$ という反応で X がつくられ、その反応の flux は U により parametric に支配されるとする。この X がまた $\langle E \rangle \rightarrow E$ という EFS (酵素生成系、 $\langle E \rangle$ は E の precursor) を支配し、E は $S \rightarrow$

P を支配するとすると、 $S \rightarrow P$ は間接には U に支配され、 $Y \rightarrow X$ や $\langle E \rangle \rightarrow E$ は U の間接作用をつたえる信号電流 (反応の flux が電流にあたる) に相当している。これを digital

図 3 等価リレー回路 (図 2 に対応)



化してモデル的にあらわし、すべてを正触媒 (activator や inducer) とすると、リレーの make 接点を使って、図 3 のようになる。

$U=1$ が左端のスイッチの on にあたる。

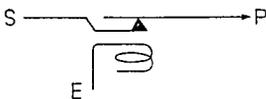
$U=1$ か $U=0$ という情報がこのリレー回路でつたえられ、 $S \rightarrow P$ のリレーの open か closed の状態が response となる。さらにその結果 P をあらわす表示灯が最終の response となる。

Analogue な回路のことはあとで考える。

負触媒 (inhibitor や repressor) のときはリレーの break 接点を使って図 4 のようにすればよい。

このようなリレー回路と対応つくのは、触媒となるものに turn-over のある場合で、たとえば repressor の場合たえずつくられ、かつ消費されながら作動遺伝子を closed の状態に保つわけで、repressor をつくり出す flux がリレーの励磁電流にあたる。

図 4 負触媒の等価リレー回路



他方ある種の酵素でもたえず生産され、消費されてはたらいっているで、この酵素生成の反応が励磁電流にあっている。正触媒としても、負触媒としても反応に関与しないのが触媒の特色のはずであるが、工業用の触媒にも使えば劣化の問題があり、この種のものでは電磁誘導の類推がつくのである。

これに対して、turnover（酵素を工場の生産施設と考えた時の設備更新にあたる）をあまり考えなくてよいような触媒（酵素など）では、そのはたらきはスイッチで simulate できる。DNA なども turnover は考えなくてよいので、突然変異による i^- , o^c , z^- などは、次にのべる図 5 のように switch の on, off であたえてやればよい。

このような情報回路をたどって行くとき、回路の末端の response によって情報源となる系が影響されていて、情報回路の closed loop ができているとき、一応 feedback があるといって宜しい。生体内ではこのような情報、つまり反応を支配する parametric なはたらきが、各種の反応の flux によりうけつがれ、つたえられ、feedback や feed forward が存在し、情報回路の network ができている、と見てよかろう。そして digital な情報や制御を考えると、こういう事情ははっきりなるのである。analogue なときはそれからおして考えてみればよい。

このように、情報の伝達は反応の flux に伴っておこり、これらの反応は熱力学的には free energy の変化と結びついておこるが、エネルギー的なものや物質的なものと情報の伝達とは一応区別して（2 人 3 脚していても、一方ではエネルギーや物質をはこび、一方では信号をつたえるので）考えることが必要なようである。直流で信号を送るとき、電流の流れるむきと、信号の流れとは区別する必要があるようなものである。

ところでいま、 $S \rightarrow P$ の P からふたたび E への情報伝達があるとき、DNA レベルをとおる信号路と、とおらない路とが考えられ、両者は多少性格が違っている。例えば前者は digital で後者は analogue（連続量的）である。また前者は酵素生成を induce したり repress

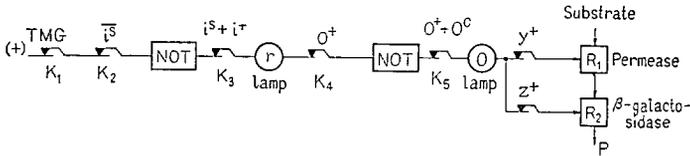
するが、後者は酵素の活性を左右することなどが多い。生化学の方では後者を feedback というようで、区別することは必要だから feedback inhibition などとっておけばよいのであろう。

しかし DNA レベルをとおる場合も、情報の closed loop がある以上、情報工学からみると一種の feedback はあることになる。しかし前者と区別する必要はあるから、feedback induction とか feedback repression といっておけばよいのかも知れない。なお両者ははっきり分けられるとはいえず、双方の信号路がはたらいて、feedback inhibition もあれば repression もある、といったことも考えられ、そういう場合はアナログ計算機との組合せで simulate できるはずである (5 参照)

3. *E coli* の β -galactosidase 生成系

Jacob や Monod の考え方をモデル化すると図 5 のようになる*。
 ここで K_1 は inducer たとえば TMG (methyl- β -D-thio-galactoside)

図 5 β -galactosidase 制御系の等価回路



(+) とあるのは+の定電圧をかけることを示す。

があれば on, なければ off, K_2 は i^s のとき off, i^s でないとき on にする。2 値論理では

TMG が存在するとき $TMG=1$,

TMG が存在しないとき $TMG=0$.

また TMG の否定を \overline{TMG} とかくと、TMG が

存在するとき $\overline{TMG}=0$,

存在しないとき $\overline{TMG}=1$.

* 従来発表したもの⁽⁷⁾をさらに拡張したものである。

となる。また i^s という mutant であるときは

$$i^s=1, \bar{i}^s=0,$$

i^s でないとき

$$i^s=0, \bar{i}^s=1.$$

故に K_2 は $\bar{i}^s=1$ のとき on になる。

NOT は否定素子で、リレーの break 接点でつくられる。

i^++i^s は i^+ かもしくは(OR) i^s であることを示し*, i^s+i^+ でないものを i^- とすると,

$$i^- = \overline{i^++i^s}, \quad \bar{i}^- = i^++i^s$$

とかける (p. 12 の**参照)。故に K_3 は \bar{i}^- のとき on, \bar{i}^- でないとき, つまり i^++i^s でないとき off になる。

すると repressor(r) は

$$r = i^+ \overline{\text{TMG} + i^s} (= i^+ \wedge \overline{\text{TMG} \vee i^s}) \quad (3.1)$$

という論理式で存在, 非存在が示される。 i^s なら TMG のあるなしによらず $r=1$ (存在) となる。 i^s でない ($i^s=0$) のときは, i^+ でかつ (AND) TMG が存在しないとき** $r=1$ となる。 i^s でも i^+ でもないとき, 即ち i^- では TMG のあるなしによらず $r=0$ (非存在) となる。つまり repressor は存在しない。こういう strain を constitutive であるといい, i^+ のとき inducible であるという。なお記号論理の公式により (3.1) より \bar{r} をつくると

$$\bar{r} = \overline{i^+ (\text{TMG} + i^s)} = \bar{i}^s \wedge (\text{TMG} \vee \bar{i}^+)$$

となり,

$$\bar{i}^+ = i^s + i^-$$

とすると (かつ \bar{i}^s $i^s=0$ を使って)

$$\bar{r} = \bar{i}^s (\text{TMG} + i^s + i^-) = \bar{i}^s (\text{TMG} + i^-) \quad (3.2)$$

となる。即ち $i^s=1$ なら常に $r=0$ で repressor は存在する。 $i^s=0$ のときは, TMG が存在するか, もしくは (OR) i^- のときは $\bar{r}=1$, つま

* この形を論理和といい, +の代りに∪という記号を使うことが多い, 本報告では+を使いその代り論理式であることを表わすために, 普通の代数量のイタリックの代りにローマン活字を使うことにする。

** この積の形を論理積といい, ∩の記号を使うことが多い。

り repressor は存在しない。(3.2) は (3.1) と同じことをいっているが、(3.1) より計算で出てくるところが面白いのである。

次に r と作動遺伝子の状態 o との関係を求めると、図 5 より K_4 は $o^+ = 1$ のとき on , K_5 は $o^+ + o^0$ のとき on になるとすると*

$$\begin{aligned} o &= \overline{ro^+}(o^+ + o^0) \\ &= (\overline{r + o^+})(o^+ + o^0) \\ &= \overline{r}(o^+ + o^0) + \overline{o^+}(o^+ + o^0) \\ &= \overline{ro^+} + o^0(\overline{r + o^+}) \end{aligned}$$

ところで、 $o^+ = \overline{o^0 + o^0}$, $\overline{o^+} = o^0 + o^0$

と考えられるので、即ち o^+ でない(野生種でない)ものは o^0 か (OR) o^0 と考えられる**ので、(3.2) より

$$o^0(\overline{r + o^+}) = \overline{i^s} o^0(TMG + i^-) + (o^0 + o^0)o^0 = o^0$$

となる**ので

$$o = \overline{ro^+} + o^0. \tag{3.3}$$

つまり o^+ で $r=0$ のときか、 $o^0(i^s=1)$ でも) のとき $o=1$, つまり作動遺伝子は open となる。そうでないときは $o=0$, つまり closed となる。これに対して \overline{o} をつくと (3.3) より

$$\begin{aligned} \overline{o} &= \overline{\overline{ro^+} + o^0} \\ &= (r + \overline{o^+})\overline{o^0} \\ &= (o^+ + o^0)(r + \overline{o^+}) \\ &= ro^+ + o^0(r + \overline{o^+}) \\ &= ro^+ + (o^0 + o^0 + r)o^0 \end{aligned}$$

ここで $o^0(o^0 + o^0 + r) = o^0 + o^0(o^0 + r) = o^0$.

とおけるので

* $\overline{ab} = \overline{a} + \overline{b}$, $\overline{\overline{a} + \overline{b}} = \overline{a} \overline{b}$ という公式を使う。

** o^+ , o^0 , o^0 または i^+ , i^- , i^s がたがいに重なりあわないとき、簡単な論理和にかける。たとえば

$$\overline{o^0} = \overline{o^0 + o^0 + \overline{o^+} o^0} = (o^+ + o^0)(\overline{o^+} + \overline{o^0}) = (o^+ + o^0)\overline{o^+ o^0}$$

重なりあがないと $\overline{o^+ o^0} = 1$ となるので、簡単に $o^+ + o^0$ となる。

※ $a(a+b) = a + ab = a$ という公式を使う、($a^2 = a$ で ab は a に含まれる)。

$$\bar{o} = r o^+ + o^0 \quad (3.4)$$

となる。即ち o^+ で $r=1$ のとき、または o^0 のとき、 $\bar{o}=1, o=0$, 即ち作動遺伝子は closed の状態となる。ここで (3.4) も (3.3) の論理的帰結である。

以上のことは実験的事実ともあうので、(3.1) より (3.4) までの論理式に対応する図 5 の回路モデルは、実験より知られる *E coli* の behaviour をある程度 simulate していると見る事ができる。

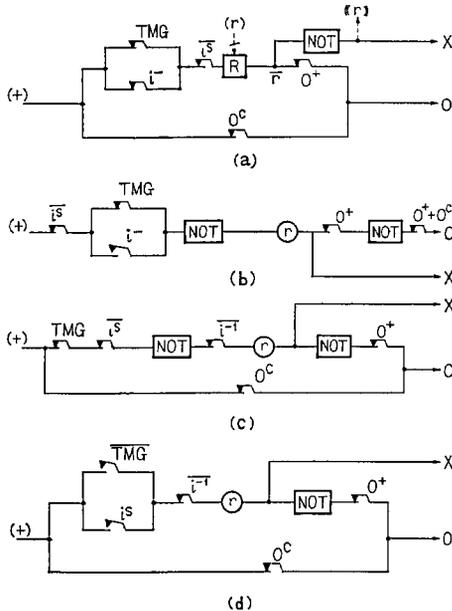
(3.3) と (3.1) より r を追放すると

$$o = \bar{i}^s (TMG + i^-) o^+ + o^0 \quad (3.5)$$

これをそのまま回路化すると図 6 の (a) のようになる。図 5 も図 6

の (a) も、上記の論理式をみたと
いうだけでは、その限度では全く等価で、このように論理的に等価な回路図はこのほかにも図 6 の (b), (c), (d) などいろいろにかくことができ、一義的にはきめられない。しかしこれをもっとひろい視野で実験的事実とくらべたり、分子的なことを参照したりすると、それらのあるものは不適切となる。しかしこうし

図 6 互いに論理的に等価なリレー回路



(a) の R の所は \bar{r} になっている。また heterogenote のとき (a) の (r) は相手が $r=1$ のときリレー R がきれることを、また ((r)) はこちらが $r=1$ のとき、相手のリレーを切るようになっている。全体を通じて (\bar{i}^s) は相手が $i^s=1$ のとききれるようになっている。

て絞って行くことはできるが、どれでなければならないと一義的にきめることは困難である。

r を式の上で消去することは簡単であるが、実験的には r を認めなければならないようである。というのはヘテロの場合を考えると、その一方が i^- で他方が i^+ のときは、 i^+ の方の制御遺伝子でつくられる repressor が両方にはたらくので、inducible になってしまう⁽¹⁰⁾。故に図 6 の (a) より図 5 が簡単になり、この方がよさそうである。

表 1 作動遺伝子の状態

	$r=0$	$r=1$
o^+	$o=1$ (open) $X=0$	$o=0$ (closed) $X=1$
o^c	$o=1$ (open) $X=0$	$o=1$ (open) $X=1$
o^0	$o=0$ (closed) $X=0$	

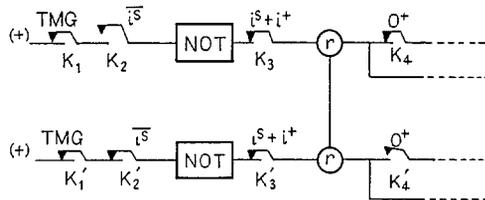
なお図 5 の K_4 は、 i^s の strain でつくられる repressor は o^c (つまり o^+ ではないから K_4 はきれる) のときは $r=1$ でも ($i^s=1$ でも) 作動遺伝子にはたらかないので、open の状態になる。ここで o^+ , o^c , o^0 の各 mutant での o を次の表 1 にあげておく。X のことはあとで考える。

ところで、さらに

$$i^s o^+ z^+ / Fi^+ o^c z^+$$

という heterogonote を考えると、図 7 のようになる。ここで K_2 は i^s なので open, K_4 は o^+ なので closed になる。他方相手の遺伝子では i^+ なので \bar{i}^s で、 K_2' は closed となる。ところで

図 7 heterogonote, $i^s o^+ z^+ / Fi^+ o^c z^+$ の等価回路



K_2' の i^s は相手 (trans の位置にある) の i^s で制御される。

(10) F. Jacob and E. L. Wollman, Sexuality and the Genetics of Bacteria (1961).

repressor は trans の位置にある operator gene にもはたらくので、図のように r の所が短絡される。しかし K_4' は開いているので o は open となり、酵素合成は o^e ではおさえられない*。

次に $o=1$ のとき構造遺伝子の情報がよみとられて、ある種の RNA ができる**。しかしこの情報がかけている mutant では $o=1$ でも mRNA はつくられない。そこでこの情報のあるもの（野生種のように）を z^+ 、ないものを z^- とし、 $z^- = \overline{z^+}$ とする。ところで z^+ で β -galactosidase (E_2) をつくるものでも、細胞外から基質をとり得ないものがある⁽¹¹⁾（そういうものは細胞をすりつぶして基質を加えると、これを分解する）。そこで基質の細胞膜通過をはかる酵素 (E_1) をつくる情報のあるものを y^+ 、ないものを y^- とし、 $y^- = \overline{y^+}$ とする。 z^+ と y^+ とは遺伝子地図の上では近い所にあつて、ともに作動遺伝子 o のはたらきをうけるとされている。

図 5 の y^+ や z^+ の電鍵が on, off になると、それによりリレーがはたらいて、次の論理式に従つて E_1 , E_2 がつくられる。

$$E_1 = oy^+, \quad E_2 = oz^+ \quad (3.6)$$

そして、 E_2 による分解生成物の存否は

$$p = E_1 E_2 = oy^+ z^+ \quad (3.7)$$

であたえられる。モデルでは標示灯がつくようになっている。ここで o^e は論理的には o にひとしい。

図 5 は従来の報告⁽⁷⁾にある i^s を考えないときの回路図をおしひろめたものである。しかしこのような digital model ではあらかしきれない点もあるので、それを次に考えてみることにする。

* o^e は K_4' が開いて、次の $o^+ + o^e$ のところはとじている形になる。

** 今日 Jacob 流の messenger RNA ということがいわれるが、亀山氏もこれと独立に以前よりこの問題ととりくみ、今日も実験による追求をつづけている。ここでも一応ある種の RNA と考え、仮に mRNA とか μ RNA という呼び名をつけておくことにして、わが国での実験的追求をまつことにする。

なお、Paigen(J. Theor. Biol. 3, 268, 1962) の censor RNA の考えはこの μ RNA に似ている。

(11) 池田爾之助、共立社、生化学講座 12, 第 1 章; 同、科学 32, No. 4, 216 (1962)。

4. mRNA の対抗物質とアナログ計算機の利用

mRNA について、いろいろのことが考えられる。例えば o° 種では inducer があれば普通に β -galactosidase の合成が行われるが、inducer がないと repressor ができるためかこの酵素の合成は Jacob ら (1961)⁽¹⁾によると、約 1/4 におさえられる。これは o° の場合でも repressor があると作動遺伝子の開き方が小さくなる、と考えるよりも、つくられた RNA のあるものを repressor が役にたかないものにしてしまう、と解釈した方がよさそうである。

また小野氏ら⁽¹²⁾は、酵素 (β -galactosidase) 合成系に DNase (DNA 分解酵素) を加え DNA をこわすと酵素の合成がおちること、これに cell free 系で inducer の存在下で合成した RNA を加えると酵素合成は快復するが、inducer の存在しない条件でつくられた RNA を加えても効果がないことを発見している。さらに、inducer のある場合に合成された RNA と、inducer のないとき合成された RNA とを共に酵素合成系に加えると、その酵素合成はおさえられることを見出している。前者を mRNA とかき、後者を μ RNA とかくことしてみると、 μ RNA は mRNA のような性質がないばかりか、mRNA と混合するとそのはたらきをうばう性質がある。

このように考えると、 o° 種の場合も inducer を加えないと、上に μ RNA と仮称したものができて、mRNA の一部を不活性化するのであるまいか、 o° であるから repressor があっても mRNA はつくられるが、同時に repressor のために μ RNA もつくられると考えるか、repressor 自体が μ RNA であると考えてはどうであろうか。すると cell free 系のときも、inducer がないので μ RNA ができていたと解釈すればよさそうである。

われわれは酵素合成に必要な情報をもった DNA の分子鎖の RG の相手 (double strand の相手側) の pattern と μ RNA とが対応す

(12) 小野浄治, 岩間由希子, 亀山忠典, 酵素化学シンポジウム第18集 p. 14 (1962), J. Ono, K. Oda, T. Kameyama(in preparing).

るのではないかと推測し、もしそういうものなら、mRNA と一緒にな
 ったとき、DNA のような double strand はつくらないまでも、塩基間
 の結びつきでからみあって、そうなるともはや ribosome の上に展開
 して酵素合成の pattern

をつたえるはたらきも失
 われる、と考えるとよかろ
 う (補註 2)。

このような相像の下で
 回路図をかくと、この未

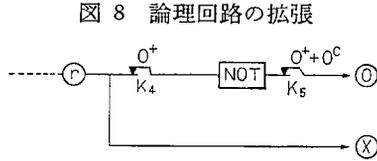


図 8 論理回路の拡張
 図 5 の回路を X を考えておしひろめたもの。

知の mechanism は r によるので、これを X とかいて図 5 の r の所
 から図 8 のような枝を出しておく。この分子的な mechanism 対す
 る詳細は別に発表する予定である。

ところで mRNA が μ RNA と結びつくところや、RNA の turnover
 に関係した所はアナログ的に変るとみたがよさそうなので、次の微分
 方程式を考える。

$$\frac{d(\text{mRNA})}{dt} = R_1 p_1 - k(\text{mRNA}) - c(\text{mRNA})(\mu\text{RNA}) \quad (4.1)$$

$$\frac{d(\mu\text{RNA})}{dt} = R_2 p_2 - k'(\mu\text{RNA}) - c(\text{mRNA})(\mu\text{RNA}) \quad (4.2)$$

p_1, p_2 はそれぞれの補給 (合成による) で、(mRNA), (μ RNA) はそ
 れぞれの量、 k, k' はそれぞれの decay に関する係数である。 R_1 は
 $o=1$ なら 1, $o=0$ なら 0, R_2 は X により 1 または 0 となるので、
 $R_1 p_1, R_2 p_2$ はリレー回路で on, off に制御される。 c は両方の RNA
 が結合しあって不活性化される反応の定数である。

定常状態では微分係数=0 として

$$(\text{mRNA})_{st} = p_1/k, (\mu\text{RNA})_{st} = p_2/k' \quad (4.3)$$

となる。そこで、 $k' > k$ と仮定し、かつ簡単のため $p_1 = p_2 = p$ とお
 くと

$$(\text{mRNA})_{st} > (\mu\text{RNA})_{st}$$

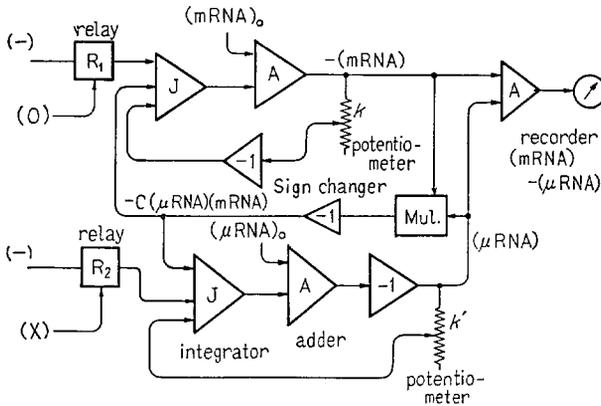
となる。この仮定は事実に近いようである。またある時刻 ($t=0$) に

$p_1=p_2=0$ とすることが実験的にできたとすると (DNase など
DNA をこわしてしまえばよい), その後の decay する様子は

$$\left. \begin{aligned} (\text{mRNA}) &= (\text{mRNA})_0 e^{-kt}, \\ (\mu\text{RNA}) &= (\mu\text{RNA})_0 e^{-k't}. \end{aligned} \right) (4.4)$$

となる。

図 9 アナログ計算機のブロック線図



$(\text{mRNA}) - (\mu\text{RNA})$ を求めるためのもの, (-) は負の定電圧をかけることを意味する。

そこであとの Plate 1 にあるようなアナログ計算機と連動させ, 図 9 のようなブロック線図をかいて, R_1, R_2 の relay はそれぞれ図 8 の o (または z^+ ではたらくリレーをとった E_2) と X ではたらくようになっているとする。すると mRNA と μRNA の結びつきで活性を失ったものを差引いたのこり (活性をもってる mRNA) は

$$(\text{mRNA}) - (\mu\text{RNA}) \quad (4.5)$$

の電圧で相似される。故に図 5 に図 8 のような枝をつけたリレー回路で, o^e の場合を考え図 9 の R_1, R_2 を制御すると, K_1 を入れる (TMG をあたえる) と $(\mu\text{RNA})=0$ となり (4.5) にあたる量はふえ, K_1 をきる (TMG をあたえない, repressor ができる) と (4.5) により小さくなり, o^e のときの酵素合成の状況を simulate することができる。

小野氏らの実験⁽¹²⁾もこのように考えると説明できそうである。

このような考え方も一つの trial で、これでいけないなら回路をくみなおすのはわけではないので、別の回路をくんでやりなおすだけで、デッサンをかいてはバンクずで消すようなものである。このように気軽に仮定をおいて気軽にとりかえる所に simulation の精神があり、仮定そのものも“確からしいと狙いをつけて”つくるのではなく、暗夜探照燈の光をまきちらすように、いろいろの仮定をまきちらしながら進もうとするもので、そこに近代的というか、機械力にたよる行き方の新しい感覚がある。

他方分子的に、また実験事実の方からも狙いを保証できそうなどころもあるので、これは改めて考えてみることにする(補註2)。

また(4.1)、(4.2)程度の式ならアナログ計算機によるまでもないことだが、このようなディジタル回路とアナログ計算機を組合せて、生体制御やその behaviour を simulate するところが面白いので、ここに述べた次第で、こういう考え方でおして行くと、もっと複雑な場合も解析にかけられる可能性が出てくるであろう。

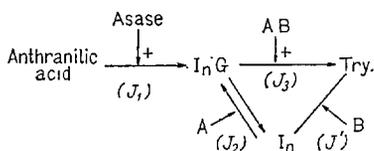
なお生体代謝系を電子計算機にかけた B. Chance⁽¹³⁾の研究室の仕事は先駆者的で敬服に値するが、アナログ計算機やディジタル計算機でもこれを微分解析機として使っている間は、遺伝子レベルの制御が介入してくるときは限界がある。こういう意味でディジタル回路とアナログ計算機(またはディジタル微分解析機)を連動させる行き方に将来性があるように思われるのである。

5. Tryptophan 合成系の解析

図 10 は *E coli* の(よく知られている) tryptophan 合成系で, anthranilic acid が Asase の酵素作用で InG (indolglycerophosphate) となり, これが A 蛋白質と B 蛋白質のはたらきで tryptophan になる。

(13) B. Chance et al, J Biol. Chem. 235, 2426 (1960); B. Chance, ibid, 2440 (1960).

図 10 tryptophan synthesis

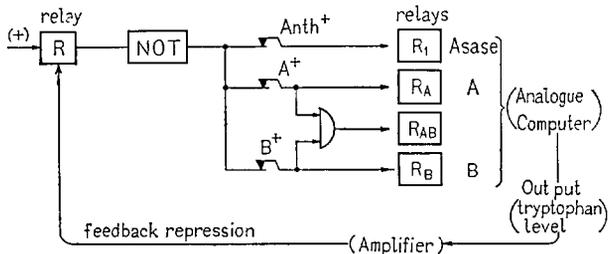


A 蛋白質は $InG \rightarrow In$ (indol) の反応を触媒し、
 B 蛋白質は $In \rightarrow Try.$ (tryptophan) の反応を触媒するが、主な反応路は $InG \rightarrow Try.$ で、この反応

は AB の結合したものが触媒するように考えられている。

この反応系を switching 回路モデルであらわした⁽¹⁴⁾ものが図 11 で、図 5 などと同じであるが、制御遺伝子のことや、その他のこまかいことは省略してある。ここで $Anth^+$ は構造遺伝子に Asase をつくる情報があること、 $Anth^-$ はそれが欠けていることを示し、 A^+ 、 B^+ もそれぞれ A 蛋白質、B 蛋白質に関する情報があること、 A^- 、 B^- は

図 11 tryptophan 生合成の制御系



リレー回路の部分

それが欠けていることを示している。図の R_1 、 R_A 、 R_B 、 R_{AB} は電磁リレーで、 R_1 は Asase を、 R_{AB} は AB 両蛋白質の結合したものの触媒作用を simulate し、半円形の記号は A、B の論理積をつくる AND 素子である。

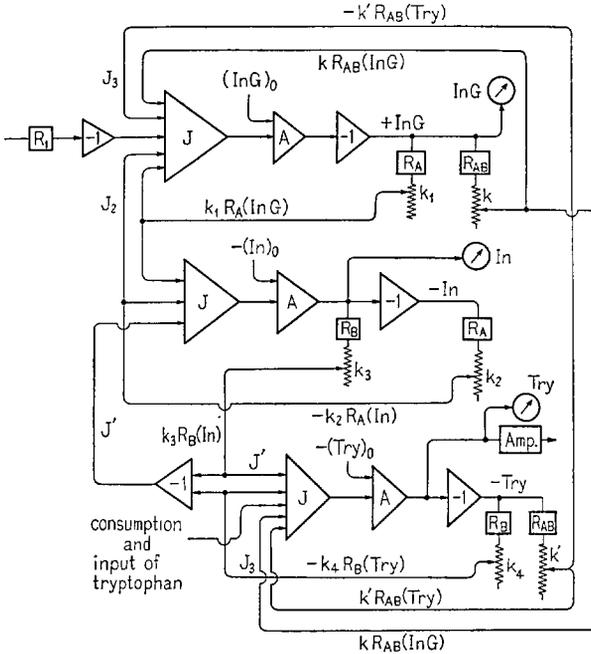
図 12 はアナログ計算機のブロック線図で、次の微分方程式

$$\frac{d(InG)}{dt} = J_1 - J_2 - J_3,$$

(14) 杉田元宜、小林理研報告(印刷中)

$$\left. \begin{aligned} \frac{d(\text{In})}{dt} &= J_2 - J', \\ \frac{d(\text{Try.})}{dt} &= J' + J_3 - \text{consumption} + \text{input}, \end{aligned} \right\} (5.1)$$

図 12 tryptophan 生合成系の simulation



アナログ計算機による部分 (ブロック線図)

に対応するものである。ここで J_1 は Anth.→InG の反応の flux, J_2 は InG→In の, J_3 は In→Try. の, また J' は In→Try. の反応の flux を示し, (InG) などは InG の量を示している。consumption は Try. の消耗, input は外よりこの系に実験的にあたえる Try. の量とする。

これらの反応速度は Asase や A, B などの存在に支配され, 存在しないときはリレーの接点は off になり, J_1, J_2, \dots などはそのときは

0 になる。リレーが on のとき、酵素の活性など定量的なものをあらわすには、アナログ計算機を使い、potentiometer で分圧するようにする。

このような酵素反応は Michaelis-Menten の式に従うとすると、一次反応の形にはならないが、計算の便宜上一次反応の形を考え、

$$\left. \begin{aligned} J_2 &= R_A k_1(\text{InG}) - R_A k_2(\text{In}) \\ J' &= R_B k_3(\text{In}) - R_B k_4(\text{Try.}) \\ J_3 &= R_{AB} k(\text{InG}) - R_{AB} k'(\text{Try.}) \end{aligned} \right\} (5.2)$$

のような形を仮定する。 R_A, R_B などはリレーの on, off に従って 1 または 0 の値をとるとし、 k_1, k_2 などは potentiometer であたえる。図 12 はこうしてえがかれたものである。

このようなアナログ計算機で得られる output (Try. のレベル) をリレー回路に戻すには増巾してやる必要があり、ここではリレー増巾が使っている。

細胞内の Try. のレベル (Try. の量) があがるとこれが repressor をつくり、作動遺伝子を closed の状態にして、Asase や A, B の合成をおさえる。これをリレー回路で simulate すると、計算機の output を増巾して、これでリレーを切るようにすればよい。

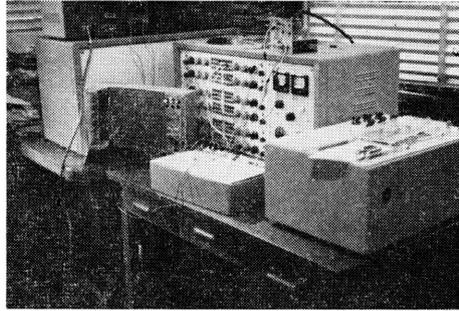
このように genetic level をとおり、digital にはたらく制御 (feedback repression) 以外に、細胞質をとおりアナログ的にはたらく feedback inhibition もあるようであるが、本学のアナログ計算機は非線型の演算素子を今の所持していないので、これは省略した。というのは、Try. のレベルが図 10 の J_1 にきくからで、たぶん Asase の所に inhibition となってあらわれ、これを simulate するには非線型素子を使わなければならなくなるからである。

なお A^- や B^- という mutant のときは InG の集積がおこるが、計算機の方でもスイッチ回路を A^- や B^- にして、アナログ計算機の InG の所を記録装置につなぐと、当然それが見られるはずである。

次の写真はこのようなリレー回路とアナログ計算機を組合せた装置である。上のべたように feedback inhibition を省略し、repression

だけ考えると、ある波形がかかる。ここで消耗の多いときや少いときで波形がわかる所 Plate 1 リレー回路とアナログ計算機の連動

が面白いが、ただリレー増巾のためかりレーのはたらしに時間おくれが入るので、定量的にはこんな曲線はあまり信頼できない。それでここにはあげてない。ただ生体制御系がアナログ計算機とリレー回路の組合せ



正面にある大型の装置がアナログ計算機の演算部、その左が電源、右がペン・レコーダー、演算部の上にあるのがリレーの増巾装置、これらの前方左手がリレー・キット、その右の小箱がスイッチ板で、これより TMG のあるなしや、 i^+ 、 o^+ などの mutant の状況をあたえる。

で解析される可能性を示したかったので、ここにあげただけである。

図 13 $A^-B^+Anth^+/FA^+B^+Anth^{del}$ の A, B 蛋白質合成系の simulation

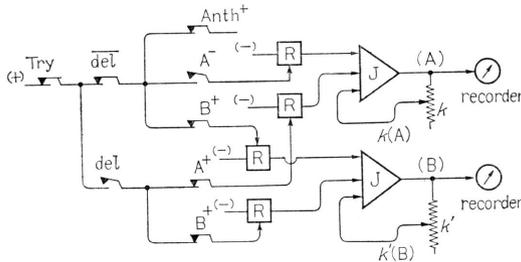


図 13 は *E coli* の $A^-B^+Anth^+/FA^+B^+Anth^{del}$ という hetengenote の遺伝子制御の等価モデルで、 $Anth^{del}$ は $Anth$ の所に欠除 (deletion) があることを示し、 $\overline{\text{del}}$ というスイッチは del のとき off、 $\overline{\text{del}}$ (deleted でない) のときとじるようになっている。 o_1 、 o_2 はそれぞれ作動遺伝子をあらわし、open のとき標示灯がつくようになっている。

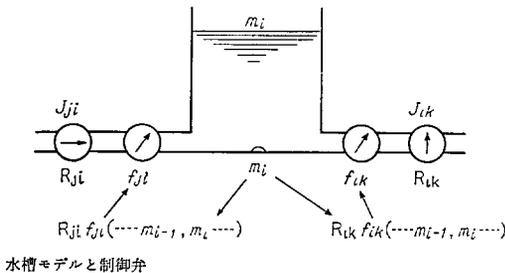
この問題は阪大の松代愛三氏ら⁽¹⁵⁾が $\Phi 80 \text{ Anth}^{\text{del}}$ という phage を使って実験されたことを、回路モデル化したもので、正式発表前にお教えいただいた同氏に感謝するものである。実験では、このような heterogenote にトリプトファンをあたえたとき、A 蛋白質の方はあたえてもあたえなくても、その生成にかわりはないが、B 蛋白質の方ではトリプトファンが o_1 をとじさせるので、その生成が半ばおさえられる。

この実験事実を simulate するには、リレー回路を図 13 のようにアナログ計算機と連動させればよいので、当然のことながらトリプトファンをあたえると B の方は半ばおさえられるという結果になる。

このような簡単な場合はモデルなど考える必要はないようであるが、一般の場合どのような複雑な代謝系でも、このようなモデル化により解析できるということは大切なことである。

これを一般的にいうと、 i という compartment (chemical potential のある一つの値、一つの函数形の範囲) を図 14 の水槽のように考え、この compartment へのいろいろの代謝の pathway でおこる input を J_{ji} , output を J_{ik} とし、これを弁をもったパイプであらわして見る。このようなモデルを直接相似であるという⁽¹⁶⁾。各モデルはあるものは digital に on, off ではたらく弁により、あるものは連続的

図 14 直接相似モデルの一部



(15) A. Matsushiro, S. Kida, J. Ito, K. Sato, F. Imamoto, and K. Nakamura, Biochem. Biophys. Res. Communis, 9, 204 (1962).

(16) 杉田元宜, 福田信男, 蛋白質, 核酸, 酵素 5, No. 13, p. 12 (1960).

(analogue) にはたらく弁により、またあるものは双方により制御され、その制御は各水槽の m_i を情報として行われているとする。

これを微分方程式でかくと

$$\frac{dm_i}{dt} = \sum_j J_{ji} - \sum_k J_{ik}, \quad (5.3)$$

$$\left. \begin{aligned} J_{ji} &= R_{ji} f_{ji}(\dots m_{i-1}, m_i, \dots), \\ J_{ik} &= R_{ik} f_{ik}(\dots m_{i-1}, m_i, \dots). \end{aligned} \right\} (5.4)$$

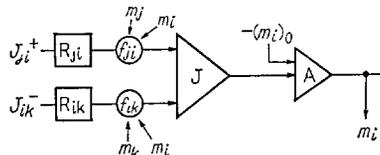
ここで R_{1j}, R_{1k} は m_1 などの論理関数で、この形で考えるときは m_1 をローマンであらわし、 $m_1=1$ or 0 であるとする。

これに対して f_{ji}, f_{ik} は m_i などの普通の関数で、イタリックでかいた m_i は水槽の analogue 量であるとする。

同じ metabolite があるときは analogue な m_i として、あるときは digital な m_1 としてはたらくことはあり得る、repressor が operator gene にはたらくときは on, off にはたらし、 $r=1$ or 0 で考えられる。これに対して repressor formation or inactivation は chemical kinetic に従い連続量として制御され、(5.3) のような式に従うとみてよいであろう。(5.3) や (5.4) は (5.1) や (5.2) の一般形と見ることできる。ここで一つの物質があるときは digital にはたらし、論理関数の形で R_{ji} などを on, off に制御するのは、生体ではときに all or nothing の規則が行われ、threshold があるからであろう*。

これに対して**函数相似**モデルでは(5.3)という微分方程式に従って図15のようなブロック線図を考え、各 J_{ji} や J_{ik} は m_i などの函数になっているとして、アナログ計算機

図 15 函数相似モデルの一部



積分器として使われる演算増巾器を中心に

* 数学的には域値 (threshold) を m_{i0} としたとき、 $m_i < m_{i0}$ なら $m_1=0$ 、 $m_i \geq m_{i0}$ なら $m_1=1$ として、この binary number の m_1 で各 R_1 が digital に制御されるように考えるのである。

なり, DDA (digital differential analyzer) で解析すれば宜しい。ここで (5.4) の R_{ji} などは電磁リレーであらわし, f_{ji} などは函数発生機などであらわせばよい。このように考えると水槽モデルのような機械的な表象を敬遠する (よく生物学者がやるように) 必要はなくなるのであろう。

ただ直接相似モデルの方が, 情報とか制御とかいうことを理解するのに便利である⁽⁸⁾⁽⁹⁾。そのかわり, 各弁を制御する情報を送る装置は, この系外の計算機 (制御用) によるより他はない。これに対して函数相似 (または間接相似) 型では, 生体反応系そのものが一部が制御用計算機になっていると見てよいのである⁽⁹⁾。

6. おわりの言葉

(5.3) の J_{ji} などと m_i などとの関係は, あるものは digital な論理函数になっていて, そういうものでは J_{ji} は on, off に制御され, こういう回路系は論理回路⁽⁹⁾を構成していて, 一種のオートマトンになっている⁽¹⁷⁾。そしてリレー回路のようなモデルをあてはめることができる。これに対して analogue な相関になっているものに対しては, アナログ計算機なり DDA なりをあてはめ, 双方連動させれば生命の数理解析のみちが開かれそうである。

ところで, 形式論はそれでよいとして, さきに X を考え, この mechanism で μ RNA と仮称した一種の RNA がつくられ, これが mRNA のはたらきを阻害することがある, と考えたことは一体正しいことであろうか。機械力をたのんで仮説を量産 (乱造?) してはまき散らすといったが, それにも限度があり, なるべく真実に近い所をねらいたいのである。

ここで気のついたことをいろいろ述べると 1) Nierenberg⁽¹⁸⁾の実験で Poly U 単独では polyphen. がつくられるが, poly U と poly A を同時に使うとアミノ酸の合成はおこらない。また poly A 単独でも

(17) 杉田元宜, 生物物理 2, No. 3, p. 50 (1962).

(18) J. H. Matthaei and M. W. Nierenberg, Fed. Proc. 21, 2, p. 415 (1962).

何もつくらない。この poly A は上に μ RNA と仮称したものの人工的なものに相当し、poly A と poly U (人工の mRNA にあたる) をまぜると結合しあって不活性化される、という推測はできないであろうか。

2) K. Yanagisawa⁽¹⁹⁾によると *E. coli* K 12 の 58—161 という strain では、inducible のものでは methionin をあたえない状態でかつ炭素源の glycerol 及び inducer があれば β -galactosidase はつくらないが、RNA は合成している。このものに methionin をあたえると、ある時間のおくれがあってのち β -galactosidase の合成がはじまる。そしてこの時間の delay は inducer や glycerol の存在下で methionin をあたえないでおいた時間に比例している。そこで、この期間につくられた RNA をさきの μ RNA と考えると、methionin をあたえると、mRNA ができはじめ、それが今までにある μ RNA と結合し、こうして μ RNA が使い果されてからはじめて mRNA がはたらき出す、と考えられないものであろうか。つまり glycerol があると methionin をあたえないでおいた期間に $o=0, X=1$ となり μ RNA がつくられる。methionin をあたえると $o=1 (X=0?)$ となり mRNA の方がつくられる、inducer (IPTG) は何れの場合にも必要である、と推測されるのである。

これに対してこの 58—161 の constitutive な strain ではこのような delay はみられない。

以上の考察にあたり、実験実事を示し有益な示唆をあたえられた亀山、小野両氏及び公式発表前に実験の結果をお知らせいただいた松代氏らに謝意を表する。またアナログ計算機の出力をリレー回路にもどすとき、明大工学部の小川康男氏のお世話になり増巾装置をこしらえていただいた、あわせて謝意を表する。

補註 1. 塩類の濃度や pH などによって $A \rightarrow B$ または $B \leftarrow A$ という変

(19) K. Yanagisawa, Biochems. Res. Communis, 9, No. 1, p. 84, p. 88 (1962).

化が sharp におこり、たとえば B が生ずるとこれが情報となってその濃度を小さくするように、また A が生ずるとこれを大きくするようににはたらくものがあるとすると、自動制御に似た形になる (p. 7 参照).

これを蛋白質などの helical 構造と結びつけて考えようとしている人もある.

補註 2. われわれの考え方は Paigen (p. 15 参照) のものと似ていて, RG (regulator gene) ではさきの μ RNA がつくられ, これに従って enzyme がつくられる. また OG (operator gene) では oRNA ともいふべきものがつくられ, これに従って o-enzyme がつくられ μ RNA は OG の相手の strand の部分と, また oRNA は RG の相手の部分と base sequence が相補的になっていると仮定する. こうすると μ RNA やその enzyme oRNA やその enzyme などがそれぞれ OG や RG にはたらい、 μ RNA が少しくつられ, oRNA がたくさんつくられる steady state ができたり. 逆に μ RNA がたくさんきて, oRNA は少ししかできない定常状態に切替ったりすることがいえる. われわれはこれを計算機で simulate しようとしているが, ここで oRNA が多くつくられる定常状態が open, そうでない方が closed の状態と考えている. oRNA がつくられると mRNA もそれにつれてつくられるとみている.

RNA がつくられるとき, Paigen は DNA の double helix がほどけるとしているが, われわれはこれがほどけるか, それとも double strand に RNA がまきついて tripple strand をつくりながら RNA を合成したり, 阻止したりしているのか, にはこだわらないで, どちらかという現象論的に考えながら, 数理解析を進めようとしているのである (p. 17, p. 19 参照).

詳細は近いうちに別に発表する予定である.

訂正 図 13 で del や $\overline{\text{del}}$ のスイッチの右に否定素子 (NOT) を入れる.