

生命進化へのレアイベントサンプル リングの応用

菊池誠

大阪大学サイバーメディアセンター

2018/11/23

背景

- タンパク質の (自由) エネルギーランドスケープ
 - ファネル描像による folding の理解
 - 折りたたみ過程で経由しない構造まで含めてランドスケープによって理解する
 - 力学より熱力学
- これはかなりうまくいく

では、エネルギーランドスケープ自体はどのように進化したのか

- ランドスケープの進化ランドスケープ

目標

- 進化のランドスケープ的な理解
 - 進化の過程で経由しない表現系まで含めて進化ランドスケープを考えたい
- 進化したものは珍しいはずだから、レアイベントサンプリングだ
 - 進化シミュレーションと相補的
 - 力学か熱力学か

無時間の思想 (伊庭)

現実 is 厳しい

- タンパク質についてはなかなかうまいアイデアが浮かばない
 - そもそもタンパク質とは何かでスタック
- ひとつの解決案はポスターで

進化の問題にマルチカノニカル法によるレアイベントサンプリングを用いて進化ランドスケープを議論した最初の論文はたぶんこれ

"Robustness leads close to the edge of chaos in coupled map networks: toward the understanding of biological networks"

N. Saito and M. Kikuchi: New J. Phys. **15** (2013) 053037

結合カオス系の進化と頑健性

進化によって作られたものの特徴 は機能と頑健性

A.Wagner: "Robustness and Evolvability in Living Systems" (2005)

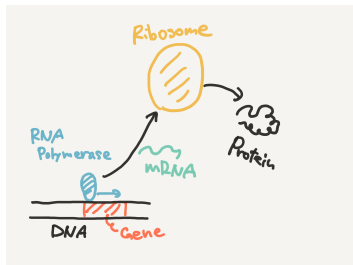
- 機能をガチガチに最適化すると脆弱な系ができそうである
 - 進化は単なる最適化ではない .. のか?

今日の内容

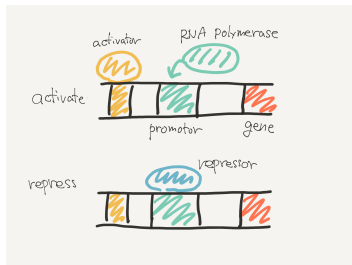
遺伝子制御ネットワークの機能と頑健性の進化

共同研究者: 永田新太郎

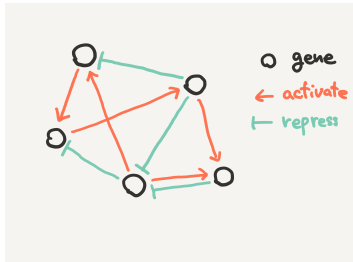
遺伝子制御ネットワークとは



遺伝子発現



発現制御



遺伝子制御ネットワーク

- 遺伝子同士が
Transcription
factor を介して制
御し合って細胞状
態を調節する複
雑なネットワーク
 - TF 自体が遺伝
子から作られる
タンパク質

問い

- 適応度ランドスケープはどのようなになっているか
- 外界への共同的な応答と頑健性はどのように関係するか
 - 変異に対する頑健性
 - 外界の揺らぎ (分子の少数性) に対する頑健性
 - 内部揺らぎ (TF の少数性) に対する頑健性

GRN をランダムに作って、適応度で分類すると、何か普遍的な性質が見られるか

- 進化経路に依存しない性質

要求する機能

外界の On-Off 的な変化になるべく
鋭敏に応答しなさい

モデル

1入力1出力の簡単なGRNを考える (cf 井上・金子 2013)

有向ランダムグラフ: N ノード、 K エッジ

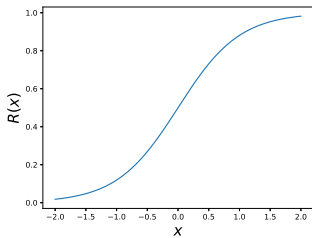
- ノード: 遺伝子
 - エッジ: 制御関係
-
- 自己ループと相互制御は除く
 - 入力ノードは全ノードへのパスを持つものの中からランダムに選ぶ
 - 出力ノードは全ノードからのパスを持つものの中から選ぶ (後述)

離散時間ダイナミクス

$$S_j(t+1) = R(\sigma\delta_{j,1} + \sum_i J_{ij}S_i(t))$$

$$R(x) = \frac{\tanh x + 1}{2}$$

- S_i : i 遺伝子の発現量 ($[0, 1]$ の連続変数)
- J_{ij} : j 遺伝子による i 遺伝子の制御 ($0, \pm 1$)
 - +1: activation, -1: repression
- σ : 外界からの入力 ($[0, 1]$ の連続値)
- R : 柔らかな応答関数



応答関数

- 自発発現はちょっと大きく 0.5
- こういう応答をする素子を組み合わせ、なるべく外界の On-Off に鋭敏に反応する回路を作る (cf. 井上・金子 2018)

適応度

定義

- $\bar{S}_i[\sigma]$: 入力 σ に対する i 遺伝子の応答の時間平均 (定常状態)
- i 遺伝子の**感応度**: $\sigma = 0$ と 1 への応答の差

$$|\bar{S}_i[1] - \bar{S}_i[0]|$$

- 条件を満たすノードのうち、**感応度最大**のものを出力ノードとする
- r : 出力ノードの S (ネットワークの応答)
- **適応度** F : 出力ノードの感応度

- 直列につながるとどんどん応答が小さくなるので、Feed-Forward 型の制御は必須
- On と Off の差を大きくするには activation と repression が両方必要

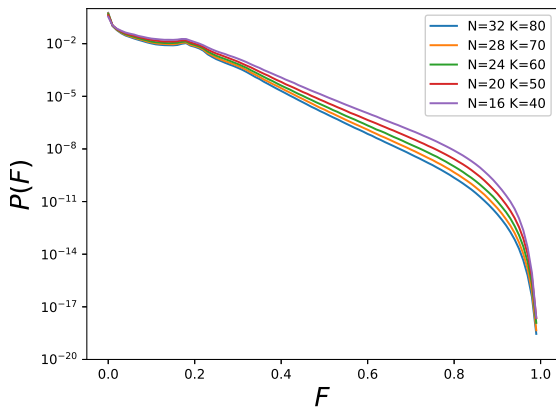
計算手法

- マルチカノニカルというか、正確にはエントロピック・サンプリング
 - エネルギーの代わりに適応度を平坦化するサンプリング
 - 適応度 ($0 \sim 1$) を 100bin に分割
 - パラメーター学習は Wang-Landau 法
-
- 原理的には様々な適応度の GRN を **ランダムサンプリング**
 - ただし、bin 内はミクロカノニカル (マニア向けの注)

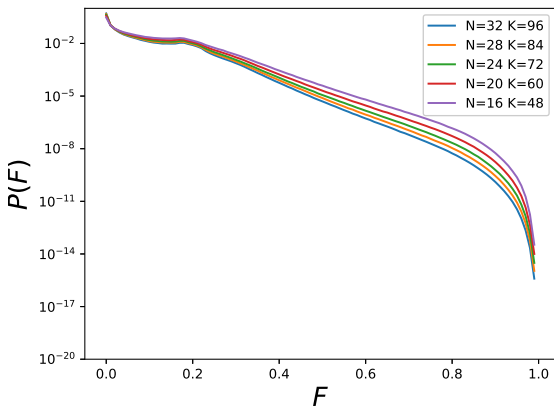
- ノード数 $N = 16 \sim 32$
- エッジ数はノードにつながるエッジの平均数
 $2N/K = 5, 6$
 - 主に5の結果を見せます

結果

Fitness Landscape



適応度の実現確率 ($2N/K = 5$)



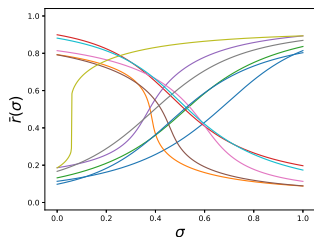
適応度の実現確率 ($2N/K = 6$)

- 珍しさの閾値

- 95%以上は $F < 0.2$
- 閾値以上の F を持つ GRN は指数的に珍しい
- $F > 0.9$ は指数以上に珍しい
 - $F > 0.99$ を最適アンサンブルとする

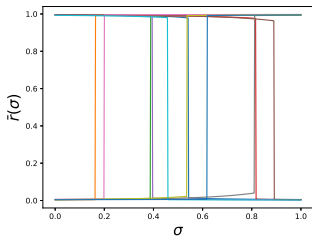
適応度が高い GRN は rare!

定常状態での応答



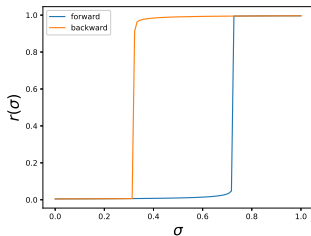
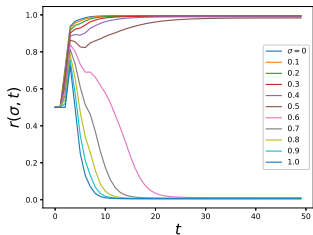
定常状態での応答
($F = 0.7 \sim 0.71$)

- 全 $S_i = 0.5$ から出発したときの定常状態での応答
 - 入力に対して滑らかに応答が変化する
 - 一つの固定点

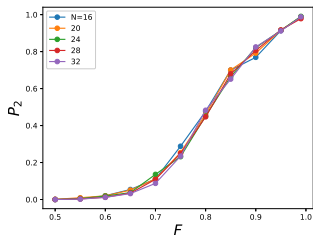


定常状態での応答
($F = 0.99 \sim 1$)

- 最適アンサンブルでは入力に対して階段関数的に
応答する
 - デジタル回路
- 二個の固定点の切り替えで応答



応答の緩和 (最適アンサンブル) 入力をスイープしたときのヒステリシス



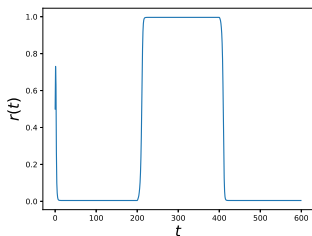
固定点が二個ある
GRN の出現率

- 固定点数が機能と相関
- 最適アンサンブルで98%が固定点二個

適応度が上がるとどこかで必ず固定点が一個から二個に増える**大進化**が起きる。どんな進化経路だろうと必ず起きる

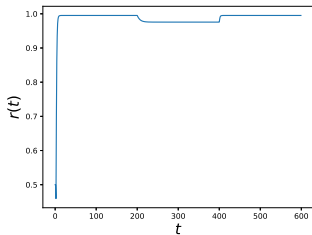
進化の universality class?

ヒステリシス

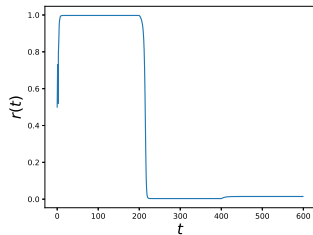


入力を急変させたときの
応答

- 入力の急変に対して61%のGRNは追従できる
 - 双安定領域が0または1を含むか含まないか

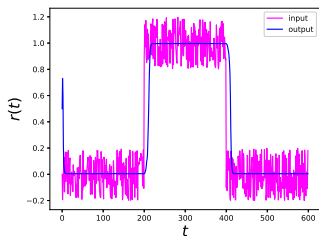


追従できない例 1



追従できない例 2

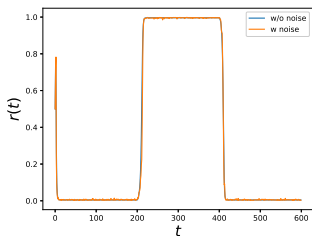
入力ノイズに対する頑健性



入力ノイズに対する
応答

- 分子の少数性による個数揺らぎを想定
- 入力の急変に追従できる GRN は入力ノイズにも頑健
 - 固定点による応答の効果

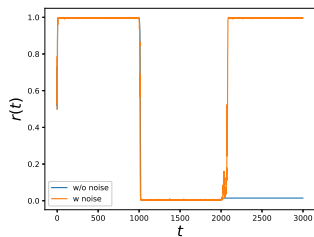
内部ノイズに対する頑健性



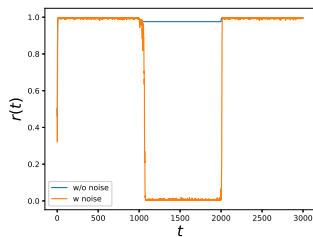
内部ノイズに対する
応答

- TFの少数性による個数揺らぎを想定
- 入力の急変に追従できるGRNは内部ノイズにも頑健
 - 固定点の安定性

Noise-induced response



例 1



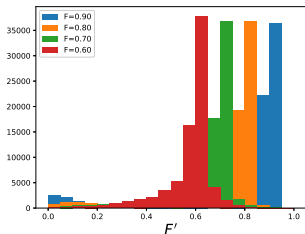
例 2

固定点とノイズに対する頑健性

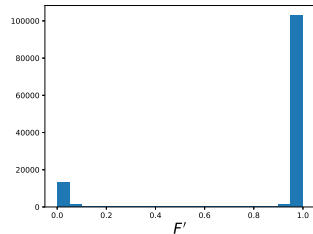
- 固定点切り替えで応答する GRN の約 60%が
入力の急変に追従
- 追従できる GRN は入力ノイズ・内部ノイズ
ともに頑健
- 追従できない GRN の中には内部ノイズに
よって入力に追従できるものもある
 - 合計で約 70%が入力に追従できる

変異に対する頑健性

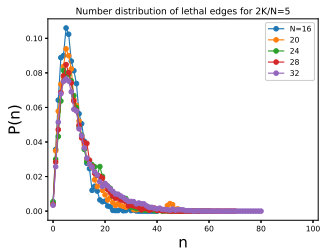
- エッジを一本だけ切る変異を入れたときに適応度はどう変わるか
 - 比較的弱い変異 (TF のちょっとした変異で Affinity が変わるなど)
 - 可能な変異をすべて試す
 - 入出力ノードは同じもの



Mutation 後の F の
分布 1

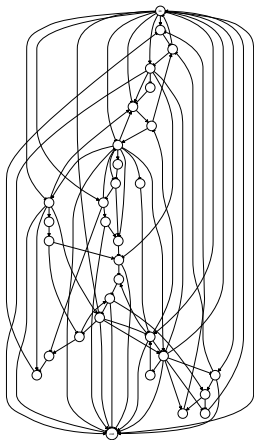


Mutation 後の F の分
布 (最適アンサンブル)



致死のエッジ数の分布

- 典型的な致死のエッジの数は6
 - サイズによらない
 - 大きい GRN ほど相対的に頑健
 - 致死のエッジのない GRN もある



致死のエッジを持たない GRN の例

まとめ

適応度が高い GRN の性質として

- ① 固定点を二個持つ
 - 進化経路にかかわらず**大進化**がある
 - ② 三つの頑健性を持つ
 - 変異に対する頑健性
 - 外界の揺らぎに対する頑健性
 - 内部揺らぎに対する頑健性
-
- 頑健性は機能に付随する性質で、進化の経路とはあまり関係ないのかもしれない