ムーンショットプロジェクト目標2の第2回公開講演会 2022-0326 14:50-15:05 (ゲスト講演)

## 生物や生命現象を理解するために、 数理モデルは役立つだろうか?

## 巌佐 庸

(九大名誉教授、長野大学学長特別補佐)

#### 本日の予定

1. 生物を理解するための様々な数理

動物行動: 最適化、ゲーム
生態: 動的最適化
発生の形態形成: 微分幾何、ネットワーク理論
発がん: 確率過程

2. よい数理モデルとは何だろうか?

## 生物系と非生物系(物理系) とは何が違うのか?











European starting

経験による先験分布の更新

#### ベイズ型の決定理論

Iwasa et al. (1981) Am. Nat.

ゲーム

#### 利害の異なる個体がそれぞれに 自らの利益を追求する





Checker spot butterfly *Euphydrias editha* 



昆虫の羽化季節に関するゲーム

10.0 µaµb is large (a) 8.0 0.3 x m(t) 6.0 NUMBER OF INDIVIDUALS 4.0 g(t) 2.0 f(t) 0 µ<sub>a</sub>µ<sub>b</sub> is small 10.0 (b) 0.3 x m(t) 8.0 6.0 g(t) 4.0 ts 2.0 f(t) 0 30 60 70 80 90 100 10 20 40 50 0 DAY NUMBER (t)

**EMERGENCE PATTERNS IN MALE BUTTERFLIES** 

Emergence of male butterflies as a game.

Iwasa et al. (1983) TPB





#### 生涯繁殖成功を最大にする植物の成長スケジュール 一年生 vs 多年生

#### OPTIMAL GROWTH SCHEDULE OF A PERENNIAL PLANT



THE AMERICAN NATURALIST



ポントリャーギンの最大原理:年内のスケジュール

$$H = \lambda_F u (aF + b) + \lambda_S [g(F) - u(aF + b)]$$
$$\frac{d\lambda_F}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial F} \qquad \frac{d\lambda_S}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S} \qquad \max_{0 \le u(t) \le T} H$$

ダイナミックプログラミング:年間のアロケーション  $V[S] = \max_{\sigma \leq R \leq S} \left\{ R + \sigma V \left[ \psi (\gamma (S - R)) \right] \right\}$ 



FIG. 7.—The ratio of the size of a plant just established using stored material to the maximum plant size, measured for seven deciduous perennials in northern Japan (from Yokoi 1966). A, B, Fauria crista-galli; C, Aconitum chinense; D, Miscanthus sinensis; E, Miscanthus sacchariftorus. The curve is the ratio  $F_1/F_2$  predicted by the model with f = 0.07 and  $\sigma \gamma = 0.33$ .

Iwasa & Cohen (1989) Am Nat

## 発生と形態形成

## Zebrafish come mosaic Limb bud formation

St. 25



Tohya, Mochizuki and Iwasa (1999)

Morishita and Iwasa (2008)



微分幾何学の概念



テンソル の成分:





ニワトリ胚発生の前脳発生での組織変形 メカノバイオロジーへ



#### tunicate (sea squirt ascidian)

a chordate animal

## Networks in current biology are very complex.



Gene regulatory network for embryogenesis of ascidian. Imai et al. (2006)

## Gene regulatory network specifying cell fates



## 全ての細胞が同じ遺伝子のセットをもつ 同じ微分方程式にしたがう

6つの異なる組織に分化する (上皮,脳,筋肉,内胚葉、間充織 etc.) 異なる最終状態に至る

#### 少数の重要な遺伝子があり

それらの発現量を追跡すると、 どの組織の細胞に分化するか予測できる

それらの遺伝子の実験操作によって、 全ての組織の細胞を作り出せる

遺伝子の相互作用の有効グラフにおける フィードバック頂点集合の遺伝子



それらを除去すると、残った有向グラフにはサイクルがない

#### Genes in the minimum Feedback Vertex Set



## Multinucleate cell



A multinucleate cell shows progress of the dynamics

Network analysis can be performed without complication by cell-cell interaction or spatial configuration.



Morpholino antisense nucleotides against *Foxd*, *Ngn*, and *Zici*, and mRNA for *Foxa* 



-Manipulation of the FVS genes in Single-cell system-

Fgf9	Foxa	Foxd	Ngn	Zic	
Ļ	Ļ	Ļ	Ļ	1	Brain
$\frown$				<u> </u>	
1	Ļ	Ļ	Ļ	↓	Endoderm
$\left(\uparrow\right)$	Ļ	Ļ	Ļ		Endoderm
(>					
↓	1	Ļ	Ļ	J	Mesenchyme
<u>(</u> )	$\left[ \uparrow \right]$	Ļ	Ļ	V	Mesenchyme
(- <u>-</u> -)	()		$\square$		
J	•	•	Î	•	Nerve cord
Î	•	Ļ	Î	•	Nerve cord
•	Î	•	Î	•	Nerve cord
•	•	Ļ	Î	ſ	Nerve cord
		Ļ	$\left[ \begin{array}{c} \uparrow \end{array} \right]$	1	Nerve cord
()	()		()		
		T A	↓ ↓	•	Notochord
•	+	T A	↓	ſ	Notochord
T	↓	T A	Ť	Î	Notochord
	T	T A	Î	ſ	Notochord
Î	•	Î	•	↓	Notochord & Endoderm
•	Î	Î	•	•	Notochord & Endoderm
•	•	Î	Î	•	Notochord & Endoderm
	•	Î	1	Î	Notochord & Endoderm
		L1 J		1	Notochord & Endoderm

Multi-gene activations induces one of resultant cell-types of single-gene activations.

Necessary activation for the focal cell fate.

do not matter.

⇒Hierarchy Priority order among FVS genes 遺伝子の相互作用の有効グラフにおいて フィードバック頂点集合の遺伝子は

それらの発現量を追跡すると、 どの組織の細胞に分化するか予測できる

それらの遺伝子の実験操作によって、 全ての組織の細胞を作り出せる。

この理論は、非線形の微分方程式系の定常状態 (一般にωリミット集合)に関するもの

微分方程式の変数の依存関係だけできまる 符号も、大きさも、関数形にもよらない

## 発ガンと白血病のモデル

#### CML 細胞はフィラデルフィア染色体をもつ



#### Imatinib is an inhibitor of BCR-ABL







# CMLと診断された時点で 薬剤耐性の細胞(突然変異をもつ) が作られていた確率は?



time

#### 診断時点ですでに耐性細胞が存在する確 <u>率</u>

$$P = 1 - \exp\left[-\frac{MuF}{1 - d/r}\right]$$
  
where  $F = \int_{0}^{1} \frac{1 - b/a}{1 - (b/a)y^{(a-b)/(r-d)}} dy$ 

*M*: detection size *u*: 突然変異率 *r*, *d*: 細胞分裂/死亡率 (感受性細胞) *a*, *b*:細胞分裂/死亡率 (耐性細胞)

## シミュレーションは公式に良く合う



## 生物・生命現象を理解するために 役立つ数学は 微分方程式、偏微分方程式 **()** 今でも王道

## それらに加えて、 確率過程、動的最適化、ゲーム、

## ここ10年ほどは 微分幾何学、ネットワークなど

さまざまな数学が生物を理解する上に 役立つことが明らかになってきた

## 2. どういうモデルが良いモデルか?

## 複雑な現実を計算機の中に 復元することを目指してはいけない

モデルを作る目的を明確にし つよく影響するプロセスだけを選ぶ 考えうる限りもっとも単純なモデルを

## 1つモデルで 多数の問いに答えられることを 目指してはいけない

知りたいことを決めるごとに ベストの簡単なモデルをつくる

## ご清聴ありがとうございました