日本神経回路学会誌　Vol. 31, No. 3（2024），149–159

解　　説

生物システムの頑健性と可塑性を支える進化的次元削減

坂田綾香[*1,*2]，金子邦彦[*3,*4]

統計数理研究所[*1]，総合研究大学院大学[*2]，コペンハーゲン大学 ニールス・ボーア研究所[*3]，
東京大学 生物普遍性研究機構[*4]

Evolutionary Dimensionality Reduction Supporting Robustness and Plasticity in Biological Systems

Ayaka Sakata[*1,*2] and Kunihiko Kaneko[*3,*4]

The Institute of Statistical Mathematics[*1]
The Graduate University for Advanced Science (SOKENDAI)[*2]
The Niels Bohr Institute, University of Copenhagen[*3]
Universal Biology Institute, The University of Tokyo[*4]

概要

生物システムは一般に，外部の摂動に対して安定した機能を保つ頑健性と，異なる条件に応じて適切な状態（表現型）に速やかに遷移する可塑的性質を併せ持つ．アロステリック酵素やモータータンパク質がその代表例である．一見矛盾するように思える二つの性質がどのように両立するのだろうか．本稿では，頑健性と可塑性は進化的に獲得された性質であるという立場から，アロステリック効果を模した数理モデル上での進化シミュレーションと低次元性を仮定した近似的解析から，頑健性と可塑性が両立する仕組みを探る研究例を紹介する．

1. はじめに

生物学的システムは，多くの要素で構成される極めて複雑な系であるが，ある程度の環境的・遺伝的な摂動の下でも機能を維持する頑健性を持つ．加えて，外部入力や環境に応じて適切な表現型に遷移できる可塑性を持つ．例えば酵素タンパク質は，アロステリック調節に応じて，Tense 状態と Relax 状態の 2 つのコンフォメーション間を遷移する[1,2]．ミオシン，キネシン，ダイニンのようなモータータンパク質は，結合イベントに応じて大規模なコンフォメーション変化を示す[3]．このように，条件変化に応じて適切な表現型を切り替える能力は，生物学的機能にとって不可欠である．しかしながら，特定の安定な表現型に留まるという頑健性と，条件に応じて速やかに表現型が変化するという可塑性は相反する性質でもあるため，頑健性と可塑性が両立する仕組みの解明は，生物学における根源的な問いの 1 つであると言える[4,5]．

生物システムの可塑的応答は，遷移の中間状態をターゲットとする薬物設計などの工学的応用の観点からも興味を持たれている[6]．しかし，表現型遷移を分子レベルで特徴づけることは現代的技術を以てしても実験的に難しいため，理論的・数値的アプローチは必要不可欠である[7]．実際の表現型発現および表現型遷移を厳密に扱うには，超高次元空間でのダイナミクスを考える必要があるが，一般に理論的・数値的アプローチでは，数理的取扱いの簡便さのためにいくつかの仮定や近似を導入する．例えば，コンフォメーション変化に対して自由エネルギーなどを最小化する遷移軌道を仮定したり[8]，主成分分析などのデータ分析手法に基づく低次元近似がしばしば採用されたりする[7]．

このような低次元近似は解析の都合によるものであるが，仮に低次元近似に基づく方法が本質を抽出できているのであれば，対象とする系にも何らかの低次元性が存在するだろう．実際，定常的な表現型発現に関しては，最近の実験および数値的研究を通して，表現型が成す状態空間に潜む低次元構造の存在が示唆され

[*1] 〒190–8562　東京都立川市緑町 10–3
[*2] 〒240–0115　神奈川県三浦郡葉山町湘南国際村
[*3] Blegdamsvej 17, Copenhagen 2100-DK, Denmark
[*4] 〒153–8902　東京都目黒区駒場 3–8–1
DOI: 10.3902/jnns.31.149

ている[9,10]．例えば，さまざまな環境ストレスの下で，mRNA やタンパク質の対数的濃度変化がすべての成分にわたって相関[11,12] または比例[13,14] することが発見されており，このことは実際の表現型発現が低次元空間に局在していることを意味する．触媒反応ネットワークを持つ細胞モデルの進化シミュレーションからは，進化的に得られたネットワークにおける表現型変化が低次元部分空間内に制約されることが示されている[15]．また，タンパク質の構造変化に関するデータ解析からも，同様の性質が観察されている[16]．このような低次元制約は，特定の表現型の頑健性に関係することも示されている[17]．

このような，頑健性と表現型空間の低次元制約を関連づけた研究は，定常状態の表現型を対象としていた．本稿では，複数の表現型の安定的発現と，条件変化による可塑的応答に対しても，表現型空間における低次元性が重要であること，特にそのような性質を持つ表現型空間を与える遺伝子型が進化的に構成できることを紹介する．その背景には，連想記憶模型における記憶パターンの想起とのアナロジーがある．

2.　記憶パターンの想起と安定な表現型発現

2.1　安定状態の遷移に対する自由エネルギー地形描像

環境に応じた安定な表現型発現と環境変化による表現型遷移は，しばしば自由エネルギー地形描像に基づいて説明される．具体的な対象としてアロステリック効果を考える[18]．一般に酵素タンパク質などでは，活性部位と呼ばれる領域が基質との結合に関わるため，タンパク質が機能するためには活性部位が適切な形に折り畳まれることが重要である．アロステリック効果は，活性部位とは別の部位（調節部位）に調節因子が結合することでタンパク質が構造変化を起こし，活性部位にまでその構造変化が及ぶことで，酵素の活性が増加または減少するなどの機能変化が起こる現象を指す（図 1 上段）．これは，調節因子の結合/離脱という環境変化により，タンパク質の形という表現型が遷移する例と見做すことができる．特定の表現型が安定的に発現されるとき，それを生物システムにとっての安定状態と見做して，自由エネルギー地形を用いた描像を適用してみる．実際，アロステリック効果による表現型の遷移は，図 1 下段のような自由エネルギー地形の変化から説明される[18]．ここでは，調節因子が結合していない状態（非調節状態）では表現型 1 が安定であり，一方で調節因子が結合した状態（調節状態）では別の表現型 2 が安定な状態であるとしている．

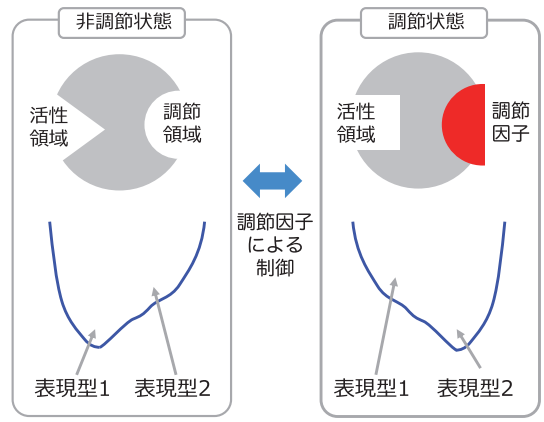


図 1　アロステリック効果による自由エネルギー地形の変化

2.2　連想記憶モデルとの類似性

このような，特徴的パターンの発現に対する自由エネルギー地形描像は，連想記憶モデルにおいて用いられる描像に類似するものである．連想記憶は，情報をパターンとして記憶し，なんらかの“手がかり”に含まれる，記憶パターンとの部分的類似度に基づいて情報を読み出す，脳の記憶方式のモデルである．基本的な数理モデルは，記憶したいパターンをアトラクタとして埋め込むことで，連想記憶を可能にするという考えに基づく．ここでは連想記憶モデルである Hopfield モデルから，環境に応じた表現型遷移の数理的取り扱いを考えてみる[19]．

Hopfield モデルによるアトラクタ表現は，記憶したいパターンを用いて神経細胞（$\boldsymbol{s}$）間の結合荷重（相互作用 $\boldsymbol{J}$）を与えることで実現する．神経細胞の数を N，記憶パターン数を P として，P 個の記憶パターンを $\boldsymbol{\xi}^1, \cdots, \boldsymbol{\xi}^P$ と表記すると，Hopfield 模型で考慮する相互作用は Hebb 則に基づいて次のように設定される．

$$J_{ij} = \sum_{p=1}^{P} \xi_i^p \xi_j^p \tag{1}$$

この相互作用行列は対称であるため，以下のエネルギー

$$E(\boldsymbol{s}; \boldsymbol{J}) = -\sum_{i<j} J_{ij} s_i s_j \tag{2}$$

を定義すれば，神経細胞がパターンを想起する様子をエネルギー最小化として表現することができる．パターン間の重なりが十分に小さい場合，$\boldsymbol{s} = \boldsymbol{\xi}^p$ がエネルギー最小となるため，エネルギー最小化の過程は

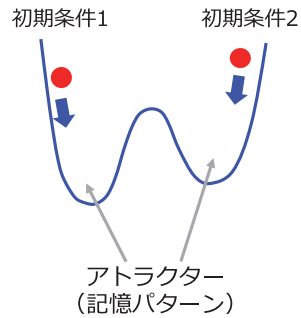


図2　Hopfield モデルにおける記憶パターンの想起

アトラクターへの収束，すなわちパターンの想起に対応する．$p = 1, \cdots, P$ がアトラクターになりうるが，一般に初期条件が含まれる引き込み領域に応じたアトラクターに収束する（図 2）．

Hopfield モデルにおける想起と，生物システムにおける表現型の安定的発現は，相互作用行列，あるいは遺伝情報に埋め込まれた情報に基づいてパターンを発現するという点で類似する．実際，自由エネルギー描像に基づく概念的な説明にとどまらず，Hopfield モデルや，より一般的な相互作用行列を持つスピングラスモデルは，タンパク質の数理モデルとして用いられてきた[20]．エネルギー関数 (2) をタンパク質の表現型発現モデルと見做す場合，$\boldsymbol{s}$ はアミノ酸残基の性質（方向性など），$\boldsymbol{J}$ はアミノ酸残基間の相互作用と対応づけられる[21]．

2.3　相互作用行列の進化的構成

表現型発現を安定なパターンの想起と対応づけた上で，本稿で扱う，環境変化に伴う安定的な表現型の遷移を考えてみる．エネルギー関数 (2) を採用し，表現型 $\boldsymbol{s}$ の発現をエネルギー最小化と対応付けると，相互作用 $\boldsymbol{J}$ は表現型発現過程を特徴づける遺伝子型に対応し，自由エネルギー地形の構造を決める．Hopfield モデルにおけるアトラクター表現を考慮すると，調節状態・非調節状態で安定的に発現する二つの表現型を $\boldsymbol{s}^+$，$\boldsymbol{s}^-$ と表記して，想起したい別々のパターンであると見做せば，$\boldsymbol{\xi}^1 = \boldsymbol{s}^+$，$\boldsymbol{\xi}^2 = \boldsymbol{s}^-$ あるいは $\boldsymbol{\xi}^1 = \boldsymbol{s}^-$，$\boldsymbol{\xi}^2 = \boldsymbol{s}^+$ とした $P = 2$ の Hopfield モデルで表現できると期待される．すなわち表現型の発現過程は 2-rank の相互作用行列により記述されることになり，まさに表現型空間の低次元表現を与える．

しかしながら，この考察は 2 つの点で不十分である．まず一般的な Hopfield モデルでは「調節状態では表現型 $\boldsymbol{s}^+$ が安定で，非調節状態では表現型 $\boldsymbol{s}^-$ が安定」というような，環境に応じた安定状態の切り替わりを表現することはできない[†1]．次に，一般にアロステリック酵素には調節部位でも活性部位でもない部位が存在する．ここではそれをフリーサイトと呼ぶことにする．タンパク質の機能は主に活性部位の配位により決定され，また調節部位における調節因子の結合は活性部位の配位を変化させるため，活性部位と調節部位については，機能する上で適切なパターンが存在すると考えられる．一方でフリーサイトがとるべきパターンについては具体的な指定がないため，安定状態をアトラクターとして持つ相互作用を Hebb 則により指定することはできない[†2]．本稿では，発現したいパターンから相互作用を構成するアプローチとは異なる方法として，相互作用行列の進化的な選択を考える．

何らかの適応度関数のもとで相互作用を進化的に選択する方法は，タンパク質の進化モデルなどで研究されてきた[21]．その背景には，安定的な表現型発現を実現する遺伝子型は進化的に獲得されたという考え方がある．我々もこれまで，活性部位とフリーサイトのみからなる系において，活性部位 $\mathcal{A}$ が 1 つの望ましい配位 $\boldsymbol{s}_{\mathcal{A}}$ を安定的に発現するための相互作用を進化的に選択する研究を行ってきた[24]．エネルギー (2) の最小化により表現型発現過程を表し，活性部位の配位が $\boldsymbol{s}_{\mathcal{A}}$ となる表現型を安定に発現できる $\boldsymbol{J}$ を進化的に選択したところ，選択された相互作用行列はアンサンブルを成した．ある条件下で進化的に得られたアンサンブル内の相互作用には，活性部位に対応する第一固有ベクトル成分 $\boldsymbol{\xi}^1_{\mathcal{A}} = \{\xi^1_i | i \in \mathcal{A}\}$ が $\boldsymbol{\xi}^1_{\mathcal{A}} \propto \boldsymbol{s}_{\mathcal{A}}$ となる共通点があった．フリーな部位 $\boldsymbol{\xi}^1_{\mathcal{F}} = \{\xi^1_i | i \notin \mathcal{A}\}$ には，アンサンブルに共通する一意なパターンは存在せず，各 $\boldsymbol{J}$ ごとにランダムなパターンが埋め込まれていた．そして進化的に得られた $\boldsymbol{J}$ のもとでは，微小な外的ノイズや遺伝的変異による表現型の変化は，$\boldsymbol{J}$ の第一固有ベクトル方向に制限されており，この性質が表現型の安定的発現に寄与していた[17]．

Hopfield モデルの知見をもとにこの結果を解釈してみる．一般に，埋め込んだパターン $\boldsymbol{\xi}^1, \cdots, \boldsymbol{\xi}^P$ の間に重なりが生じると，あるパターンの想起において別のパターンが干渉し，特に P が大きい場合は想起に失敗する[25]．よってパターンを直交基底とし，最も寄与の大きい第一固有ベクトル方向に発現したい表現型を埋め込むことは，表現型の安定的発現に対して妥当

[†1] 外的入力を考慮した連想記憶モデルも研究されている[22]．

[†2] 実際に発現した表現型のデータから分散共分散行列が評価されている場合は，ボルツマンマシン学習から逆問題的に相互作用行列を構成することもできる[23]．

であると言える．このような相互作用が特定の条件下で進化的に選択されることは，安定的な表現型発現が進化的な産物であることを期待させる．

同様の相互作用の進化的選択や Hopfield モデルを通した解釈は，複数の表現型を発現し，環境に応じた表現型遷移を示す系に関しても適用可能だろうか．アロステリック効果を模したモデルにおける，相互作用の進化的な選択を考えてみる．

3. モデル設定

ここで，本稿で採用するモデルをまとめておく．表現型を $\boldsymbol{s}$, 表現型発現過程を特徴づける相互作用を遺伝子型 $\boldsymbol{J}$ とし，エネルギー関数 (2) を採用する．ここでは $\boldsymbol{s} \in \{-1, +1\}^N$ とし，相互作用は $\{-1/\sqrt{N}, 0, +1/\sqrt{N}\}$ の 3 通りの値をとりうるとする[†3]．表現型の定常状態は，次のボルツマン分布で与える．

$$P(\boldsymbol{s}; \boldsymbol{J}) = \frac{1}{Z(\beta; \boldsymbol{J})} \exp(-\beta E(\boldsymbol{s}; \boldsymbol{J})) \tag{3}$$

逆温度 β は，固定されたの遺伝子型のもとで発現しうる表現型の多様性を特徴づける．ランジュバン方程式とボルツマン分布の対応関係を考えれば，温度 $T = \beta^{-1}$ は表現型発現過程における揺動力を表すと解釈できる．

ここでは「調節領域における，調節因子の結合/離脱により活性部位のパターンが変化する」というアロステリック効果を表現するため，図 3 に示すように N 変数を「活性領域」「調節領域」「フリーサイト」に分ける．活性部位と調節部位は直接相互作用せず，調節因子の影響はフリーサイトを通して活性部位に伝わる．そして調節因子の結合/離脱については詳細なモデル化をせずに，調節部位の配位変化として表現する．具体的には，調節因子が結合しているときは調節部位がパターンセット $\boldsymbol{S}^+_{\mathcal{R}}$ の配位にあるとし，調節因子が結合していないときは $\boldsymbol{S}^+_{\mathcal{R}}$ 以外の配位にあるとする．この設定のもと，調節状態・非調節状態の表現型分布 $P^+_\beta(\boldsymbol{S}|\boldsymbol{J})$，$P^-_\beta(\boldsymbol{S}|\boldsymbol{J})$ はそれぞれ次のように与えられる．

$$P^+_\beta(\boldsymbol{S}|\boldsymbol{J}) = \frac{\exp(-\beta E(\boldsymbol{S}; \boldsymbol{J}))\mathbb{I}(\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}} = \boldsymbol{S}^+_{\mathcal{R}})}{Z^+_\beta(\boldsymbol{J})} \tag{4}$$

$$P^-_\beta(\boldsymbol{S}|\boldsymbol{J}) = \frac{\exp(-\beta E(\boldsymbol{S}; \boldsymbol{J}))\mathbb{I}(\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}} \neq \boldsymbol{S}^+_{\mathcal{R}})}{Z^-_\beta(\boldsymbol{J})} \tag{5}$$

[†3] 調節領域に依らず，活性部位がパターン $\boldsymbol{s}_{\mathcal{A}}$ を発現するよう相互作用を進化させるという設定では，相互作用を連続値にした場合でも定性的な結果は変わらないことが確認されている[26]．

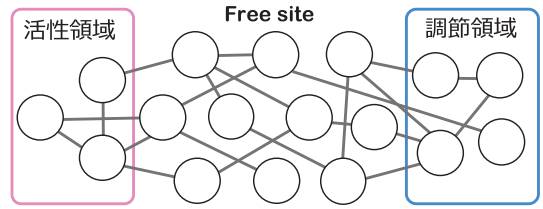


図 3 活性領域と調節領域を持つモデルの模式図

ここで $\mathbb{I}(a)$ は a が true であれば 1, false であれば 0 を返す関数で，また $\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}}$ は調節領域の配位とし，$Z^+_\beta(\boldsymbol{J}) = \sum_{\boldsymbol{S}} \exp(-\beta E)\mathbb{I}(\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}} = \boldsymbol{S}^+_{\mathcal{R}})$，$Z^-_\beta(\boldsymbol{J}) = \sum_{\boldsymbol{S}} \exp(-\beta E)\mathbb{I}(\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}} \neq \boldsymbol{S}^+_{\mathcal{R}})$ とした．そして，調節状態・非調節状態において，活性部位の配位がそれぞれ $\boldsymbol{S}^+_{\mathcal{A}}$，$\boldsymbol{S}^-_{\mathcal{A}}$ となることが，タンパク質が機能する上で適切であると設定する．ある発現したパターン $\boldsymbol{s}$ が適切な表現型に近いかどうかは，次の 2 通りの磁化から評価できる．

$$m^+_A = \frac{1}{N_A} \sum_{i \in \mathcal{A}} s_i S^+_i, \quad m^-_A = \frac{1}{N_A} \sum_{i \in \mathcal{A}} s_i S^-_i \tag{6}$$

ここで活性部位のサイズを N_A とし，また $\mathcal{A}$ は活性部位のラベル集合として $\boldsymbol{S}^\pm_{\mathcal{A}} = \{S^\pm_i | i \in \mathcal{A}\}$ とした．磁化 $m^\pm_A$ の期待値を用いて，適応度を次のように定義する．

$$\psi(\boldsymbol{J}; \beta) = \frac{1}{2}\left\{\langle |m^+_A| \rangle^+_\beta + \langle |m^-_A| \rangle^-_\beta\right\}, \tag{7}$$

ここで $\langle\cdot\rangle^+_\beta$ と $\langle\cdot\rangle^-_\beta$ はそれぞれ調節状態・非調節状態における，逆温度 β での表現型発現分布 (4), (5) による平均を意味する．これらの確率分布は遺伝子型（相互作用）に依存するため，適応度は期待値を通して遺伝子型に依存する関数である．適応度の高い $\boldsymbol{J}$ は，適切な表現型を発現しやすい確率分布を与えることができるため，そのような $\boldsymbol{J}$ を進化的に選択していくことを考える．

4. 数値シミュレーションの方法

適応度 (7) に基づく遺伝子型の進化シミュレーションを行うには，適応度を評価するための表現型発現と，適応度に基づく相互作用行列の更新という二つのダイナミクスを扱う必要がある．これを $\boldsymbol{J}$ を止めた上での $\boldsymbol{s}$ の更新および適応度評価と，適応度に基づく $\boldsymbol{J}$ の更新という二重のマルコフ連鎖モンテカルロ法（MCMC）により実装する．各プロセスの詳細は以下の通りである．

4.1 表現型変数の緩和と適応度評価

初期状態では，$\boldsymbol{s}$ の各成分はランダムに二値 $\{-1, +1\}$ のいずれかを取るとする．適応度の評価

のためには，二つの確率分布 (4) と (5) を得る必要があるため，調節領域を $\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}}^{+}$ に固定した場合と，$\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}}^{+}$ 以外の配位のみ実現する場合の，2 通りの MCMC を実行する．その際，時間相関を確実に排除するため，調節・非調節の場合の MCMC は別の系列として行う．いずれの場合も，緩和のために t_r ステップ更新した後，t_e ステップを用いて適応度評価を行う．

4.2　相互作用変数の更新

相互作用行列の各成分の初期値は，$\{-1/\sqrt{N}, 0, +1/\sqrt{N}\}$ の値をランダムに取るとする．各世代で，変異相互作用を生成する．ここでは各成分が確率 p_μ でランダムに別の値に変化する変異を考える．ただし各世代で相互作用行列の対称性は保存されるとする．変異相互作用を $\boldsymbol{J}'$ と表記すると，$\boldsymbol{J}$ から $\boldsymbol{J}'$ への遷移確率を次のように与える．

$$\Pr[\boldsymbol{J} \to \boldsymbol{J}'] = \min\{1, \exp(\beta_J \Delta\psi(\boldsymbol{J}', \boldsymbol{J}; \beta))\} \quad (8)$$

ここで $\Delta\psi(\boldsymbol{J}', \boldsymbol{J}; \beta) = \psi(\boldsymbol{J}'; \beta) - \psi(\boldsymbol{J}; \beta)$ とした．逆温度 β_J は選択圧を表し，β_J が大きくなるほど，高い適応度を持つ $\boldsymbol{J}$ が選ばれやすくなる．

(8) に従って $\boldsymbol{J}$ を十分長いステップ更新すると，適応度に基づく MCMC は次の確率分布からのサンプリングに対応すると期待される．

$$P_J(\boldsymbol{J}; \beta_J, \beta_S) \propto \exp(\beta_J \psi(\boldsymbol{J}; \beta)) \quad (9)$$

進化的に得られる相互作用は，この確率分布にしたがってサンプリングされた相互作用とも見做せる．

5. 結果と考察

以下に示す結果は，次の数値シミュレーションの設定のもとで得られた．全変数は $N = 100$ とし，活性部位を 5，調節部位を 10 とした．したがってフリーサイトのサイズは 85 であり，最も大きい領域を占める．調節状態・非調節状態を指定する，調節部位の配位については，$\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}}^{+} = \mathbf{1}_{|\mathcal{R}|}$ または $\boldsymbol{S}_{\mathcal{R}}^{+} = -\mathbf{1}_{|\mathcal{R}|}$ とした．ここで，全成分が 1 である d 次元ベクトルを $\mathbf{1}_d$ とし，調節領域のサイズを $|\mathcal{R}|$ とした．調節状態において，活性部位の最適な表現型は $\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{+} = \mathbf{1}_{|\mathcal{A}|}$ または $\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{+} = -\mathbf{1}_{|\mathcal{A}|}$ とする．ここで活性部位のサイズを $|\mathcal{A}|$ とした．非調節状態における活性部位の最適な表現型 $\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{-}$ は，「奇数番成分が -1，偶数番成分が 1」，あるいはその反転した配位とした[†4]．

(8) に基づいて 10^5 世代の相互作用進化を行い，100 通りの異なる初期条件から，100 サンプルの進化した相互作用を得た．各世代で，平均的に 10 成分が変異するよう変異率 p_μ を設定し，また選択圧 β_J は 10^3 で固定した．$\boldsymbol{J}$ の更新のもととなる適応度は，表現型の確率分布を与える温度 T に依存するため，進化的に得られた 100 サンプルの遺伝子型の集合を $\mathcal{J}(T)$ と書く．特に断らない場合は，この集合に関する平均値や標準誤差を示す．

5.1　進化的に得られる相互作用の温度依存性

図 4 は，進化的に得られる相互作用がもたらす表現型発現の特徴について，温度依存性をまとめた図である．数値シミュレーションの結果，表現型発現確率を与える温度 T に関して，3 つの特徴的温度 T_0，T_1，T_2 の存在が明らかとなった．T_0 は適応度上昇に関係する温度で，$T < T_0$ で適応度が上がりはじめる．すなわち適応度の高い $\boldsymbol{J}$ が $\mathcal{J}(T)$ の中で優勢になる．T_1 は表現型分布の変化に関する温度で，$T_1 < T < T_0$ では表現型分布は一次元的であり，$T_2 < T < T_1$ では表現型分布は二次元的になる．この点は次項で詳細に説明する．T_2 は自由エネルギー地形の滑らかさに関する温度で，$T < T_2$ では多数の局所安定状態が現れる一方で，$T > T_2$ では滑らかな地形となる．すなわち $T < T_2$ では，表現型発現において強い初期値依存性が見られる．Hopfield 模型およびスピングラス模型との対応関係から[27]，各相を常磁性相（paramagnetic, $T > T_0$），レプリカ対称相 1（RS1，$T_1 < T < T_0$），レプリカ対称相 2（RS2，$T_2 < T < T_1$），スピングラス相（$T < T_2$）と名づける．温度を下げることで常磁性相，レプリカ対称相，スピングラス相と変化する性質は，活性部位が特定の 1 つの表現型を発現するように相互作用を進化させる問題設定と同様である[24]．

5.2　表現型分布の低次元性

T_1 における遺伝子型の変化は，調節・非調節に応じて活性部位の適切な表現型が変化する問題設定に特有のものである．これは次のように理解できる．

調節状態・非調節状態での表現型分布 $p_\beta^{\pm}(\boldsymbol{S}|\boldsymbol{J})$ の代表値として，成分ごとの期待値 $\boldsymbol{\mu}^{\pm}$ を導入する[†5]．

$$\mu_i^{\pm} = \left\langle \mathrm{sign}\left(\sum_{i\in\mathcal{A}} S_i\right) S_i \right\rangle_{\beta}^{\pm}, \quad (10)$$

以下では $\boldsymbol{\mu}^{\pm} = \{\mu_1^{\pm}, \cdots, \mu_N^{\pm}\}$ を平均的表現型と呼ぶ．

[†4] 活性部位が十分小さい場合は，$\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{+} \neq \boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{-}$ であれば，$\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{\pm}$ の選び方は進化の結果を変えない．ただし活性部位のサイズが非常に大きい場合は，$\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{+}$ と $\boldsymbol{S}_{\mathcal{A}}^{-}$ の類似度が進化の結果に影響すると考えられる．

[†5] $\mathrm{sign}(\sum_{i=1}^{N_A} S_i)$ は ± 1 の反転対称性を破るために導入している．

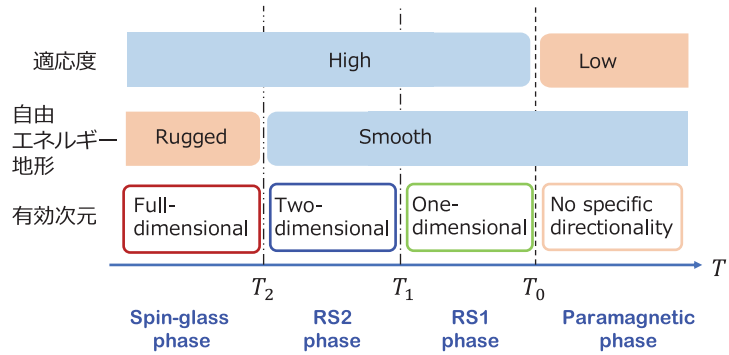


図4　適応度，自由エネルギー地形，自由エネルギー地形の有効次元についての温度依存性

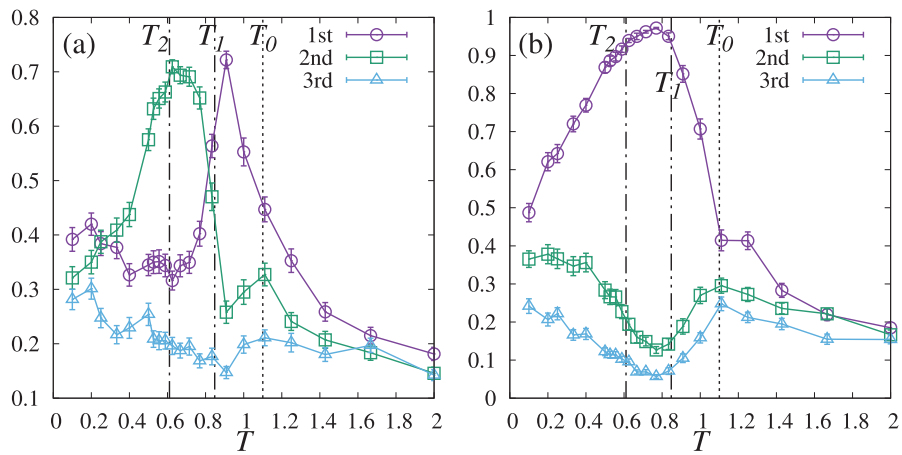


図5　平均的表現型 (a) $\boldsymbol{\mu}^+$，(b) $\boldsymbol{\mu}^-$ と，相互作用行列の第一・第二・第三固有ベクトルとの相関係数

ここでは (2) の形のエネルギーを採用しているため，平均的表現型の傾向を把握するには，進化的に選択された相互作用 $\boldsymbol{J}$ の固有展開表現が有用であろう．

$$\boldsymbol{J} = \sum_{r=1}^{N} \lambda_r \boldsymbol{\xi}^r \boldsymbol{\xi}^{r\top}, \tag{11}$$

$\boldsymbol{\xi}^i$ と λ_i はそれぞれ i 番目の固有ベクトルと固有値であり，$\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \cdots \geq \lambda_N$ とした．図 5(a), (b) はそれぞれ第 r 固有ベクトルと $\{\mathrm{atanh}(\mu_i^+)\}$, $\{\mathrm{atanh}(\mu_i^-)\}$ の相関係数を $r = 1, 2, 3$ に対して評価している[28)†6]．RS1 相では $\mu_i^+ \propto \tanh(\beta\sqrt{N}\xi_i^1)$, $\mu_i^- \propto \tanh(\beta\sqrt{N}\xi_i^1)$ という傾向が見られ，一方で RS2 相では $\mu_i^+ \propto \tanh(\beta\sqrt{N}\xi_i^2)$, $\mu_i^- \propto \tanh(\beta\sqrt{N}\xi_i^1)$ という傾向が見られる．また，調節・非調節状態とも，平均的表現型と第三固有ベクトル $\boldsymbol{\xi}^3$ との相関は RS1, RS2 相で減少し，この傾向は第三以上の固有ベクトルについても同様である．したがって，RS1, RS2 相において，第一・第二固有ベクトルにより貼られる平面上で表現型の安定状態を議論するのは適切な近似である．

そこで，調節・非調節状態の平均的表現型をこの平面に射影してみる．調節・非調節状態における平均的表現型の射影をそれぞれ (m_1^+, m_2^+), (m_1^-, m_2^-) とすると，各成分は次のように与えられる．

$$m_1^\pm = \frac{1}{\sqrt{N}} \boldsymbol{\xi}^{1\top} \boldsymbol{\mu}^\pm, \quad m_2^\pm = \frac{1}{\sqrt{N}} \boldsymbol{\xi}^{2\top} \boldsymbol{\mu}^\pm \tag{12}$$

図 5(a), (b) の結果は，RS1 相では $m_1^+ > m_2^-$, $m_1^- > m_2^-$, RS2 相では $m_1^+ < m_2^-$, $m_1^- > m_2^-$ となる相互作用行列が多く選択されたことを意味する．この不等式を図示すると図 6(a) のようになる．ここで，調節・非調節状態をそれぞれ ⋆, ● で表した．つまり，RS1 相においては，$\boldsymbol{J}$ の第一固有ベクトルが

†6 平均的表現型は tanh を通して固有ベクトルに依存するため，線形相関の評価のために atanh を導入している．tanh が現れる理由は，たとえば平均場近似における表現 $\mu_i^\pm = \tanh(\beta \sum_{j\neq i} J_{ij}\mu_j^\pm)$ から理解できる．

調節・非調節状態双方の表現型発現に大きく寄与しており，一方で RS2 相においては，調節状態の表現型発現は第二固有ベクトル，非調節状態の表現型発現は第一固有ベクトルにそれぞれ支配されていることがわかる[†7]．

このような平均的表現型の射影を与える相互作用を，それぞれ type 1，type 2 と呼ぶことにする（図 6(a)）．tanh を通した比例関係を $\propto^+$ と表現すると，Type 1 と Type 2 の相互作用アンサンブル $\mathcal{J}_1$ と $\mathcal{J}_2$ はそれぞれ次のように表される．

$$\mathcal{J}_1 = \Big\{ \boldsymbol{J} = \sum_{p=1}^{N} \lambda_p \boldsymbol{\xi}^p (\boldsymbol{\xi}^p)^\top \Big| \boldsymbol{\xi}^1_{\mathcal{A}} \sim \boldsymbol{S}^+_{\mathcal{A}} + \boldsymbol{S}^-_{\mathcal{A}}, \\ \boldsymbol{\xi}^1 \propto^t \boldsymbol{\mu}^-, \boldsymbol{\mu}^+ \Big\} \tag{13}$$

$$\mathcal{J}_2 = \Big\{ \boldsymbol{J} = \sum_{p=1}^{N} \lambda_p \boldsymbol{\xi}^p (\boldsymbol{\xi}^p)^\top \Big| \boldsymbol{\xi}^1_{\mathcal{A}} \sim \boldsymbol{S}^-_{\mathcal{A}}, \boldsymbol{\xi}^2_{\mathcal{A}} \sim \boldsymbol{S}^+_{\mathcal{A}}, \\ (\boldsymbol{\xi}^1_{\mathcal{F}})^\top \boldsymbol{\xi}^2_{\mathcal{F}} \sim 0, \boldsymbol{\xi}^1 \propto^t \boldsymbol{\mu}^-, \boldsymbol{\xi}^2 \propto^t \boldsymbol{\mu}^+ \Big\} \tag{14}$$

図 6(b) は，Type J1 および J2 が，進化的に得られたアンサンブル $\mathcal{J}(T)$ に占める割合の温度依存性である．十分大きい T ではそれぞれ 0.25 の割合を占める．これはランダム相互作用アンサンブルにおいて期待される値である．すなわち，可能な射影として図 6(a) の 2 種類の他に「⋆ と ● がどちらも $\boldsymbol{\xi}^2$ 側にある」「⋆ は $\boldsymbol{\xi}^1$ 側に，● は $\boldsymbol{\xi}^2$ 側にある」という 2 種類も考えられ，$\boldsymbol{J}$ のアンサンブルがランダムであれば，それぞれ 0.25 の割合で存在する．RS1 相では Type J1 は最大で 8 割以上を占める．一方で RS2 相では Type J2 が最大で 9 割程度を占める．T を T_2 から下げて行くと，再びどちらの割合も 0.25 に戻る．

この Type J1 と J2 の分布の変化は，$\boldsymbol{J}$ に関する相転移として理解できる．(13) と (14) の比較から明らかなように，Type J2 は制約が 1 次元分多いため，Type J1 に比べて状態数が少ない．RS1 相では Type J1 と Type J2 の適応度は小さいため，エントロピー効果により Type J1 が優勢となる．一方で RS2 相ではエントロピー効果を打ち消すほど Type J2 の適応度が上昇するため，Type J2 が優勢となる[28]．

Hopfield モデルの知見から考察すると，Type J2 が与える 2 つの表現型が直交に近いという性質は，調節状態における表現型発現に対して非調節状態のアトラクターは干渉せず，また逆も同様であると言える．一方で Type J1 の相互作用では，調節部位の状態に関わらず，望ましい 2 つの表現型の中間的配位が常に発現する傾向にあり，これにより “ほどほど” の適応度を獲得する[28]．よって調節・非調節状態それぞれの表現型の安定的発現という観点からは，Type J2 の方が優れていると言える．

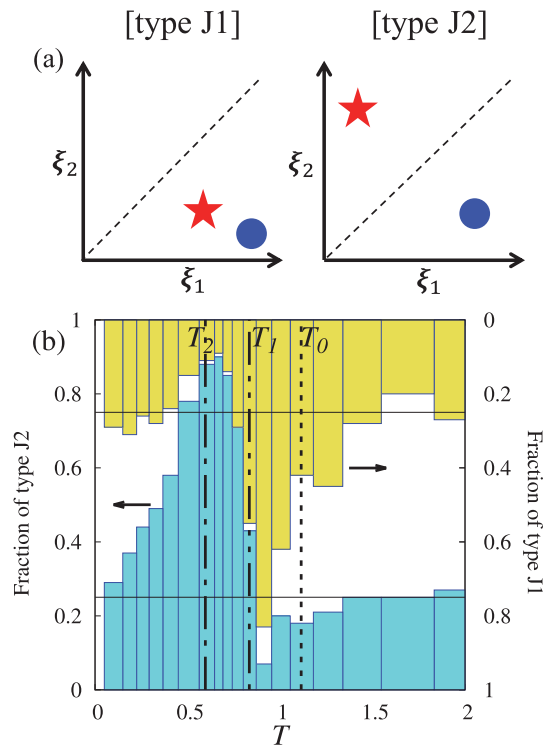


図 6　(a) Type J1 と Type J2 における，調節（⋆）・非調節状態（●）の特徴的な射影．(b) Type J1（黄色，右軸）と Type J2（水色，左軸）が $\mathcal{J}(T)$ に占める割合．実線は 0.25 を示す．

5.3　Type J2 における表現型の遷移軌道

Type J2 の相互作用が与える，調節・非調節状態における平均的表現型の直交性は，環境変化による表現型の変遷が，活性部位だけでなくフリーサイトも含めた大規模な構造変化を伴うことを意味する．このことから，Type J2 の相互作用のもとでの表現型遷移が，Type J1 に比べて長い時間を要する可能性が懸念される．しかし，MCMC を用いて遷移に要す時間ステップを評価してみると，Type J2 の表現型遷移は Type J1 の表現型遷移と質的にほとんど変わらない[28)†8]．

[†7] RS2 相において $\boldsymbol{\xi}_1 \sim \boldsymbol{\mu}^+$ や $\boldsymbol{\xi}_2 \sim \boldsymbol{\mu}^-$ となる遺伝子型が存在しないという非対称性は，適応度の定義 (7) に由来する．$\boldsymbol{S}_R \neq \boldsymbol{S}^+_R$ を満たす配位数は，$\boldsymbol{S}^+_R$ の配位数より多いため，非調節状態 $\boldsymbol{\mu}^-$ の表現が優先され，結果として第一固有ベクトルが $\boldsymbol{\mu}^-$ に割り当てられる．

[†8] 一方でスピングラス相では，局所解の影響により表現型遷移に長時間かかる．

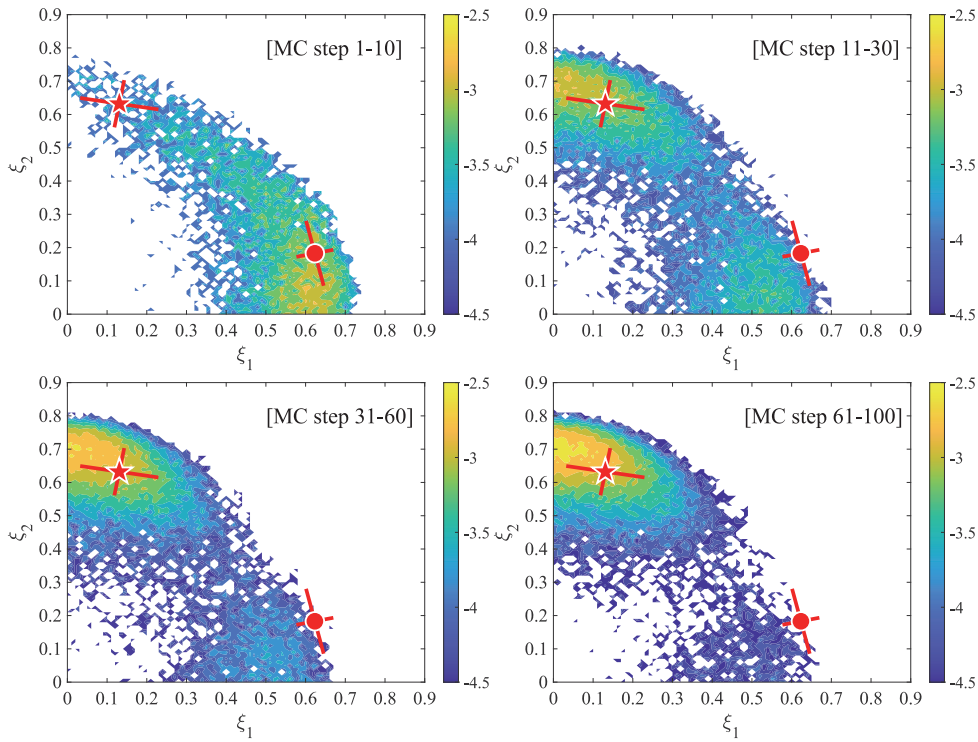


図 7　$T = 0.67$（RS2 相）で得られた Type J2 の $\boldsymbol{J}$ において，非調節状態から調節状態への遷移を二次元平面で表現したもの．二次元平面を幅 0.01 で刻み，1000 サンプルの MCMC 軌道のうち各領域に含まれる軌道の頻度を $\log_{10}$ で表している．⋆ と ● はそれぞれ調節状態と非調節状態を表し，⋆，● の下の線は揺らぎの方向を示している．視認性のため，実際の揺らぎの大きさより拡大しているが，2 つの線の長さ比は保存している．

つまり Type J2 の相互作用は，調節部位の変化とともに全系にわたる大規模な配位変化を実現し，その大規模な配位変化を速やかに実現する何らかの構造を，表現型空間に与えると考えられる．

実際の表現型遷移軌道は N 次元であるが，Type J2 の相互作用においては，遷移軌道についても $\boldsymbol{J}$ の第一・第二固有ベクトルが大きな寄与を持つ[28]．よって，この二次元平面上で，おおまかな遷移軌道の性質を捉えることができる．図 7 は，$T = 0.68$（RS2 相）において得られた 1 つの Type J2 の $\boldsymbol{J}$ について，非調節状態（●）から調節状態（⋆）への遷移ダイナミクスを $\boldsymbol{J}$ の第一・第二固有ベクトルの空間で表現したものである．ここでは 1000 通りの遷移ダイナミクスを MCMC で生成し，各ステップで二次元平面上の各点に存在する頻度をヒートマップで表した．図 7 に示すように，非調節状態から調節状態への遷移軌道は，両状態の平均的表現型をつなぐ 1/4 円状の軌道に制約されることがわかる．調節状態から非調節状態への遷移軌道も同様の性質を持つ．すなわち，状態遷移は二次元的な軌道ではなく，一次元的な軌道に制約されており，この低次元性が，短時間での遷移をもたらすと考えられる．また，任意の初期条件から調節・非調節状態のどちらかに緩和させる場合も，必ずこの 1/4 円状の軌道を通って緩和する性質が見られる．そのため，この軌道から外れるような効果を持つ摂動に対しても，表現型遷移は頑健であると言える．

6. 自由エネルギー地形の 2-rank 近似

二次元平面における特徴的な遷移軌道の起源は，自由エネルギーの低ランク近似から考察できる．数値シミュレーションの結果を踏まえ，進化的に得られた相互作用行列の 2-rank 近似 $\boldsymbol{J} \simeq \lambda_1 \boldsymbol{\xi}^1 \boldsymbol{\xi}^{1\top} + \lambda_2 \boldsymbol{\xi}^2 \boldsymbol{\xi}^{2\top}$ を考える．調節・非調節状態の自由エネルギーをそれぞれ f_+，f_- と表記すると，2-rank 近似のもとでの，自由エネルギー $f_\pm(\boldsymbol{J};\beta) = -\frac{1}{N\beta} \ln Z^\pm(\boldsymbol{J};\beta)$ は次のように与えられる．

$$f_+ = \sum_{k=1}^{2} \frac{\lambda_k m_k^{*+2}}{2} + \frac{1}{N} \sum_{i<j,i,j,\in\mathcal{R}} J_{ij} \qquad (15)$$
$$- \frac{1}{N\beta} \left\{ \sum_{i=1}^{N} \ln\left(2\cosh(\beta h_i^+)\right) + \ln(p_+^+ + p_-^+) \right\}$$
$$f_- = \sum_{k=1}^{2} \frac{\lambda_k m_k^{*-2}}{2} \qquad (16)$$
$$- \frac{1}{N\beta} \left\{ \sum_{i=1}^{N} \ln\left(2\cosh(\beta h_i^-)\right) + \ln\left(1-\left(p_+^- + p_-^-\right)\right) \right\}$$

ここで $h_i^{\pm} = \lambda_1 m_1^{*\pm}\sqrt{N}\xi_i^1 + \lambda_2 m_2^{*\pm}\sqrt{N}\xi_i^2$ とし，

$$p_{\pm}^{+} = \prod_{i\in\mathcal{R}} \frac{\exp(\pm\beta h_i^+)}{2\cosh(\beta h_i^+)}, \quad p_{\pm}^{-} = \prod_{i\in\mathcal{R}} \frac{\exp(\pm\beta h_i^-)}{2\cosh(\beta h_i^-)}$$

とした．$m_k^{*\pm}$ は次の関係式を満たし，これは (12) で定義される $m_1^{\pm}$，$m_2^{\pm}$ に対応する．

$$m_k^{*+} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i\notin\mathcal{R}} \xi_i^k \tanh(\beta h_i^+) + \frac{1}{N} \sum_{j\in\mathcal{R}} \xi_j^k \frac{p_+^+ - p_-^+}{p_+^+ + p_-^+} \qquad (17)$$

$$m_k^{*-} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i\notin\mathcal{R}} \xi_i^k \tanh(\beta h_i^-)$$
$$+ \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i\in\mathcal{R}} \xi_i^k \frac{\tanh(\beta h_i^-) - (p_+^- - p_-^-)}{1-\left(p_+^- + p_-^-\right)}. \qquad (18)$$

この 2-rank 近似のもとで，自由エネルギー地形に 1/4 円状の自由エネルギーの一次元的な経路が存在することと，調節・非調節状態の谷が形成されていることを確認できる[28]が，さらに次の仮定を導入することで，それらの要素が何によってもたらされているかを考察してみる．

A1　第一・第二固有値を平均値 $\overline{\lambda}$ で置き換える．

A2　固有ベクトル $\boldsymbol{\xi}^1$, $\boldsymbol{\xi}^2$ のフリーサイトに対応する成分は，平均 0, 分散 $1/N$ の正規分布に独立に従う．

A3　活性部位と調節部位の寄与を無視する．

[A1]〜**[A3]** の下では $m_i^{\pm} = m_i$ $(i = 1, 2)$ となり，自由エネルギーは $m_S := \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$ により次のように与えられる．

$$f_{\rm app} = \frac{\overline{\lambda}}{2} m_s^2 - \frac{1}{\beta} \int Dz \ln\cosh\left(\beta\overline{\lambda} m_s z\right), \qquad (19)$$

ここで $Dz = \frac{dz}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right)$ とした．この自由エネルギー表現は，m_S を通して m_1 と m_2 に依存するため，自由エネルギー地形は $\boldsymbol{\xi}^1$-$\boldsymbol{\xi}^2$ 平面で等方的になる．自由エネルギー最小を与える m_S^* は次の条件を満たす．

$$m_S^* = \int Dz\ z \tanh(\beta\overline{\lambda} m_S^* z). \qquad (20)$$

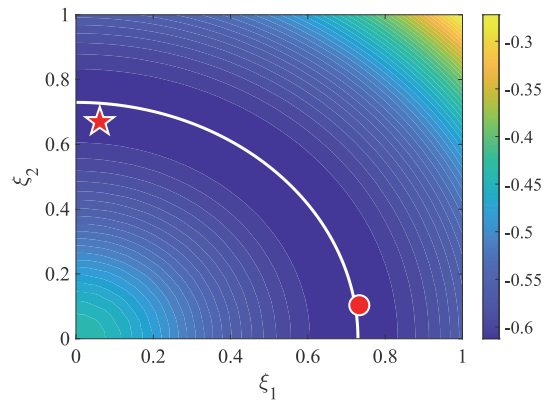


図 8　$T = 0.67$（RS2 領域）での $\mathcal{J}(T)$ に含まれる $\boldsymbol{J}$ から得た，2-rank 近似と更なる近似 [A1]〜[A3] のもとでの自由エネルギー地形．実線は自由エネルギー最小条件を示し，また ⋆ と ● は同じ $\boldsymbol{J}$ における $\boldsymbol{\mu}^+$ と $\boldsymbol{\mu}^-$ の二次元平面への射影を示す．

図 8 に，$T = 0.67$（RS2 相）で得られた 1 つの Type J2 相互作用についての，2-rank 近似および仮定 **[A1]**〜**[A3]** の下での自由エネルギー地形を示す．(19) から期待されるように，自由エネルギー地形は 1/4 円状の等高線を持ち，(20) で与えられる自由エネルギー最小 “線” は図 8 の実線で与えられる．調節・非調節状態での平均的表現型（⋆，●）はこの自由エネルギー最小線に沿う位置にある．$f_{\rm app}$ の導出において導入した仮定は，フリーサイトからの寄与のみを抽出し，さらにフリーサイトに埋め込まれたパターンの直交性を考慮したものであるため，1/4 円状の軌道はフリーサイトによりもたらされていると考えられる．

アトラクタ（⋆，● 周辺の谷）の形成や調節・非調節による地形の最小点の変化は，$f_{\rm app}$ では記述できないため，活性部位・調節部位の相互作用進化がもたらすと言える．Type J2 が示す性質は，これらの全領域の相互作用によってもたらされており，そのサイズバランスが重要であると考えられる．例えば，フリーサイトが非常に小さく，活性部位が非常に大きいときには，活性部位に埋め込むパターン事体を，直交性を考慮しながら決める必要があるだろう．任意の二つの表現型を，活性部位において安定に発現させるためには，ある程度の大きさのフリーサイトが必要であると言える．

7. おわりに

調節・非調節状態においてそれぞれ適切な表現型を発現させる相互作用を進化的に構成する研究例について紹介した．数値シミュレーションおよび近似的解析の結果をまとめると以下の通りである．

- 進化的に得られる相互作用は，表現型発現過程の揺らぎを特徴付ける温度 T に依存する．
- $T < T_0$ で，適切な表現型の発現確率が上昇する．
- $T_1 < T < T_0$（RS1 相）では，Type J1 型の相互作用が多く選択された．この相互作用のもとでは，調節・非調節状態の表現型は類似しており，どちらも相互作用の第一固有ベクトルで特徴づけられる．
- $T_2 < T < T_1$（RS2 相）では，Type J2 型の相互作用が多く選択された．この相互作用のもとでは，相互作用の第一・第二固有ベクトルは非調節・調節状態の表現型発現にそれぞれ寄与しており，両状態の表現型の類似度は低い．この類似性の低さは，二つの表現型の干渉を抑え，安定状態の発現に有利である．
- Type J2 の相互作用のもとでは，表現型発現は 2-rank 近似でおおまかに理解できる．さらに，Type J2 相互作用は調節・非調節状態間に一次元的な遷移軌道を与え，頑健かつ速やかな遷移を実現する．これは相互作用に埋め込まれたフリーサイトのパターンの直交性によりもたらされる．

これらの性質から，Type J2 は表現型の頑健性と可塑性を両立させる相互作用であるといえる．直交関係に近い表現型間の遷移は，実際のタンパク質の文脈では大きなコンフォメーション変化と解釈できる．Type J2 において二次元平面で記述されていた表現型遷移は，現実の系で見られる大規模なコンフォメーフォン変化と整合する点を持つ．例えば Src キナーゼでは，Go モデルの一種を用いることで，状態遷移軌道を 2 次元の自由エネルギー地形によって特徴付けられることが示されている[29]．このような結果と整合する Type J2 の相互作用が進化シミュレーションにより得られたという事実は，表現型発現における適切なレベルの揺らぎや，十分なサイズのフリーサイトの存在が，頑健性と可塑性の進化的獲得に重要であることを示唆する．

本稿での相互作用の進化的選択で用いた適応度 (7) は，調節・非調節下の定常状態における表現型発現から評価され，特徴的な遷移軌道は考慮していない．それにもかかわらず一次元的な遷移軌道が生じたことは，定常的な性質を選択基準としつつ，温度などの進化における条件をコントロールすることで，遷移という非定常な性質についても進化的デザインを行うことができる可能性を示唆する[30]．この知見はタンパク質の進化や材料設計等にもつながると考える[31]．

本稿で紹介したモデルは単純な設定であり，より現実的な設定で進化シミュレーションや，連想記憶モデルとしての考察は必要である．例えば複数個の調節領域や活性領域を持ち，調節領域間の相互作用がある系や，またスパースな相互作用の設定も現実的であろう[32,33]．これらの例においても，表現型発現と記憶パターンの想起を対応づけて理解することは，表現型発現における性質の理解だけでなく，実験データの解析を通じた理論モデルと実験の構築にも役立つと期待される．

参考文献

1) Changeux, J.-P. (2013): 50 years of allosteric interactions: the twists and turns of the models, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., Vol.14, pp.819–829.
2) Fischer, S., Olsen, K. W., Nam, K., Karplus, M. (2011): Unsuspected pathway of the allosteric transition in hemoglobin, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.108, pp.5608–5613.
3) Maragakis, P., Karplus, M. (2005): Large amplitude conformational change in proteins explored with a plastic network model: adenylate kinase, J. Mol. Biol., Vol.352, pp.807–822.
4) Hatakeyama, T. S., Kaneko, K. (2020): Transition in relaxation paths in allosteric molecules: Enzymatic kinetically constrained model, Phys. Rev. Res., Vol.2, 012005.
5) Stern, M., Pinson, M. B., Murugan, A. (2020): Continual learning of multiple memories in mechanical networks, Phys. Rev. X, Vol.10, 031044.
6) Laine, É., Martínez, L., Ladant, D., Malliavin, T., Blondel, A. (2012): Molecular motions as a drug target: mechanistic simulations of anthrax toxin edema factor function led to the discovery of novel allosteric inhibitors, Toxins, Vol.4, pp.580–604.
7) Orellana, L. (2019): Large-scale conformational changes and protein function: breaking the in silico barrier, Front. Mol. Biosci., Vol.6, 117.
8) Delarue, M., Koehl, P., Orland, H. (2017): Ab initio sampling of transition paths by conditioned Langevin dynamics, J. Chem. Phys., Vol.147, 15.
9) Sato, T. U., Kaneko, K. (2020): Evolutionary dimension reduction in phenotypic space,

Phys. Rev. Res., Vol.2, 013197.
10) Tang, Q.-Y., Kaneko, K. (2021): Dynamic-sevolution correspondence in protein structures, Phys. Rev. Lett., Vol.127, 098103.
11) Marguerat, S., Schmidt, A., Codlin, S., Chen, W., Aebersold, R., Bähler, J. (2012): Quantitative analysis of fission yeast transcriptomes and proteomes in proliferating and quiescent cells, Cell, Vol.151, pp.671–683.
12) Matsumoto, Y., Murakami, Y., Tsuru, S., Ying, B. Y., Yomo, T. (2013): Growth rate-coordinated transcriptome reorganization in bacteria, BMC Genomics, Vol.14, 808.
13) Kaneko, K., Furusawa, C., Yomo, T. (2015): Universal relationship in gene expression changes for cells in steady-growth state, Phys. Rev. X, Vol.5, 011014.
14) Schmidt, A., Kochanowski, K., Vedelaar, S., Ahrné, E., Volkmer, B., Callipo, L., Knoops, K., Bauer, M., Aebersold, R., Heinemann, M. (2016): The quantitative and condition-dependent Escherichia coli proteome, Nat. Biotech., Vol.34, pp.104–110.
15) Furusawa, C., Kaneko, K. (2018): Formation of dominant mode by evolution in biological systems, Phys. Rev. E, Vol.97, 042410.
16) Tang, Q.-Y., Kaneko, K. (2020): Longrange correlation in protein dynamics: Confirmation by structural data and normal mode analysis, PLoS Comput. Biol., Vol.16, e1007670.
17) Sakata, A., Kaneko, K. (2020): Dimensional reduction in evolving spin-glass model: Correlation of phenotypic responses to environmental and mutational changes, Phys. Rev. Lett., Vol.124, 218101.
18) Tsai, C. J., Nussinov, R. (2014): A unified view of 'how allostery works', PLoS Comput. Biol., Vol.10, e1003394.
19) Hopfield, J. J. (1982): Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.79, pp.2554–2558.
20) Shakhnovich, E. (2006): Protein folding thermodynamics and dynamics: where physics, chemistry, and biology meet, Chem. Rev., Vol.106, pp.1559–1588.
21) Saito, S., Sasai, M., Yomo, T. (1997): Evolution of the folding ability of proteins through functional selection, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.94, pp.11324–11328.
22) Kurikawa, T., Kaneko, K. (2021): Multiple-timescale neural networks: generation of history-dependent sequences and inference through autonomous bifurcations, Front. Comput. Neurosci., Vol.15; https://doi.org/10.3389/fncom.2021.743537
23) Weigt, M., White, R. A., Szurmant, H., Hoch, J. A., Hwa, T. (2009): Identification of direct residue contacts in protein-protein interaction by message passing, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.106, pp.67–72.
24) Sakata, A., Hukushima, K., Kaneko, K. (2009): Funnel landscape and mutational robustness as a result of evolution under thermal noise, Phys. Rev. Lett., Vol.102, 148101.
25) Amit, D. J., Gutfreund, H., Sompolinsky, H. (1985): Spin-glass models of neural networks, Phys. Rev. A, Vol.32, 1007.
26) Sakata, A., Hukushima, K., Kaneko, K. (2012): Replica symmetry breaking in an adiabatic spin-glass model of adaptive evolution, EPL Europhys. Lett., Vol.99, 68004.
27) Nishimori, H. (2001): Statistical physics of spin glasses and information processing: An introduction, 111 Clarendon Press.
28) Sakata, A., Kaneko, K. (2023): Evolutionary shaping of low-dimensional path facilitates robust and plastic switching between phenotypes, Phys. Rev. Res., Vol.5, 043296.
29) Yang, S., Roux, B. (2008): Src kinase conformational activation: thermodynamics, pathways, and mechanisms, PLoS Comput. Biol., Vol.4, e1000047.
30) Togashi, Y., Mikhailov, A. S. (2007): Nonlinear relaxation dynamics in elastic networks and design principles of molecular machines, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol.104, pp.8697–8702.
31) Bahar, I., Jernigan, R. L., Dill, K. A. (2017): Protein actions: Principles and modeling, Garland Science.
32) Tlusty, T., Libchaber, A., Eckmann, J. P. (2017): Physical model of the genotype-to-phenotype map of proteins, Phys. Rev. X, Vol.7, 021037.
33) Rivoire, O. (2019): Parsimonious evolutionary scenario for the origin of allostery and co-evolution patterns in proteins, Phys. Rev. E, Vol.100, 032411.