

[研究新領域報導]

複雜網路

台灣師範大學數學系 施茂祥 蔡豐聲

一、前言

2007年2月18日，諾貝爾生理醫學獎得主杜貝可(Renato Dulbecco)在《科學人》(Scientific American)的專欄上寫道[1]:「在人類基因組計畫進行的過程中，新科技也讓我們更詳盡了解基因生成各式各樣功能分子的複雜過程。這項研究的一個重要收穫，是讓我們了解到：基因並非單獨運作，而是參與了細胞內部大規模的活性網絡。單一基因的功能發生任何改變，都將伴隨了參與細胞維護的多重基因及蛋白質產生變化。」以上這段文字，為未來「癌症基因組圖譜」(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的建立，勾畫出一幅遠大的願景。從這段話中，我們可以想像生物體在成長和演化的過程中，多重基因之間各種不同的交互作用所形成的系統的極度複雜性，以及揭示這個複雜系統(complex system)中，多重基因之間豐富的互動關係所引發的自發性的自我組織過程的重要性。從細胞中基因之間彼此互動所形成的複雜系統，到我們大腦中幾百億神經細胞(neuron)相互連結、同步活動所形成的動態系統，以及各種生物體之間彼此適應、競爭與協調所形成的生態系統，以上種種形成了位於各種不同空間尺度上的複雜體系。在各個體系之內，有許多不同且各自獨立的個體，彼此之間以各種不同的形式互動著，尋求某種群體一致的自發性突現(the spontaneous emergence of coherence) [2]。

欲解開各個複雜系統內，從個體互動中所湧現的群體一致性現象及自發性秩序起源之謎團，可借助系統層次的研究方法，揭示個體與個體之間的非線性交交互作用及因彼此之間作用所產生的連結。我們所需發展的是一種從圖論、非線性動態系統、生物學、物理學、計算機科學與社會學等領域，所擷取出的各種不同思想與方法，並進一步整合創新的「複雜網路」(complex networks)的數學理論。對複雜網路的探索與研究，將是詮釋複雜系統中這種自發性的自我組織歷程適切的方法之一。美國康乃爾大學非線性動

態系統專家史楚蓋茲(Steven Strogatz)，曾提出六項關於複雜網路本身所具有的特徵[3]，從這些特徵中，可確切地反映出複雜系統中作用體之間所內涵的交互作用的複雜性，並對複雜系統中眾多的單一個體如何突現出群體的特性，做一可能的完整精確描述。這六項特徵可綜合敘述如下：

1. 結構的複雜性(structural complexity): 網路可表現出極度複雜的連結圖(wiring diagram)，蘊涵著欲描述的複雜系統中個體之間的連結拓樸(connection topology)。
2. 連結多樣性(connection diversity): 對網路中的每個連結，我們可賦予其權重、方向與符號，以標記網路中節點之間的連結性質。
3. 節點多樣性(node diversity): 網路可能有眾多不同種類的節點存在，使得我們可探討複雜系統中不同種類的個體間的交互作用。
4. 動態的複雜性(dynamical complexity): 網路中每個節點可能是一個非線性動態系統，擁有自己的動力方程式，並透過節點的連結，產生耦合的非線性動態系統(coupled nonlinear dynamical systems)。
5. 網路演化(network evolution): 網路的節點、連結拓樸、權重、方向與符號等，皆可隨著時間的變化而產生相應的演化。
6. 後設糾結(meta-complication): 網路的各種複雜性互為糾纏。任何複雜性所蘊涵的網路變化，將可同時影響其他複雜性所蘊涵的網路變化。

我們需透徹思考網路結構的原理與網路動力學，以深入了解自然如何編織其繁複的網及運行原理。以下我們將從複雜網路的角度，提供兩個數學模型，分別探究由基因與神經細胞所構成的複雜系統中群體一致性的突現。

二、基因調控機制(genetic regulatory mechanism)與雅可比猜想(Jacobian conjecture)

法國生物學家雅各(Francois Jacob)與莫諾

(Jacques Monod)於 1961 年所提出的基因調控機制[4]，為生物學家的啟示錄。他們的發現意味著基因組不僅只是包含著一長串遺傳密碼的細胞藍圖，它也同時包含了一組關於蛋白質合成的調控程序。某些特殊基因的作用就好像電路的開關一樣，藉由控制這些基因的開啓與關閉，可以調節基因的表現，進而產生基因之間的回饋迴路。「基因的表現是可調控」的觀念，為受精卵如何分裂成各種不同的細胞與組織提供了生物學理論基礎，此工作可視為二十世紀生物學上的重要里程碑之一，而雅各與莫諾也因而得到了 1965 年的諾貝爾生理醫學獎。

另一方面，由凱勒(Ott-Heinrich Keller)於 1939 年所提出的雅可比猜想則是代數幾何的問題。費爾茲獎得主史梅爾(Steve Smale)把這個問題列為二十一世紀待解決的十八個重要數學問題之一[5]。雅可比猜想的敘述如下：若 $F: C^n \rightarrow C^n$ 為多項式函數且對於 C^n 上的每一點 x ， $\det JF(x)$ 皆不為零，則 F 為一對一（因此， F 為多項式自同構）。從表面上看來，要把雅各與莫諾的基因調控機制和雅可比猜想這兩個看似毫不相關的論題關聯起來，近乎玄秘。但藉由施茂祥與董建郎已證明的離散型雅可比猜想[6]，卻可提供我們一個連結的橋樑，發展出從複雜網路觀點著眼的基因調控理論，而這也使得我們能更進一步了解雅各與莫諾的基因調控機制所引發的更深刻的生物與數學意義。此複雜網路觀點的基因調控理論植基於以下的結果：設 $F: \{0,1\}^n \rightarrow \{0,1\}^n$ 為 n 個耦合基因之基因開關表現函數，而每一導數矩陣有向圖 $\Gamma(F'(x))$ 可視為此 n 個耦合基因於狀態 x 下的連結關係網路，則此 n 個耦合基因有多重穩定態(multiple steady states)或完全沒有穩定態(sustained oscillations)的必要條件為存在回饋迴路於某一狀態 x 所對應的連結關係網路中。在此數學架構下，可發展的主要應用領域之一將是基因調控網路的系統動力學。其中，有關基因與蛋白質之間相互作用所形成的回饋迴路之探討，將於系統動力行為的控制過程中扮演關鍵的角色。

藉由離散型雅可比猜想的證明過程，可立即解決[7] 1981 年由理論生物學家湯瑪斯(Rene Thomas) [8,9]所提出的第一個猜想：細胞的可分化(cell differentiation)（或多重穩定態的存在）取決於基因連結關係網路之正回饋迴路存在性。此

外，我們相信在離散型雅可比猜想的證明過程中，各個不同維度空間中所呈現的「分量的不變性」(invariance of components)，亦可提供一個重要的研究線索於更困難的第二個湯瑪斯猜想上：基因表現的平衡(homeostasy)（或穩定態的完全不存在）取決於基因連結關係網路之負回饋迴路存在性。我們可預期湯瑪斯猜想的完整解決將引導離散型雅可比猜想於網路觀點探討的兩大研究主題——正回饋迴路效應與負回饋迴路效應，以及基因調控過程中所引發之數學機制的探討與應用。

從複雜網路觀點所探討之基因調控理論，亦描繪了不同的思維於雅可比猜想的研究上。我們所著重的將是對應於那無窮多個雅可比矩陣 $JF(x)$ 所形成的複雜網路結構及其整體的突現現象。於 2005 年我們觀察了一個與雅可比猜想等價的「局部收縮子猜想」(local attractor conjecture)，賦予雅可比猜想動態的結構，可用於探討那無窮多個雅可比矩陣所形成的無窮多個複雜網路結構是如何堆疊出奇異點(singularity)。雅可比猜想的證明將為複雜理論(complexity theory)提供一個數學結構的典範：巨量個體間的複雜交互作用，僅需服膺於某些簡單規則，即可產生群體一致的自發性突現。

三、希伯的細胞集合假說(Hebb's postulate of cell assemblies)與非線性動力學

神經生理學家希伯(Donald Hebb)於 1949 年所提出的細胞集合假說[10]，描述了大腦的神經線路可透過突觸(synapse)的可塑性機制來產生自我持續的反射性活躍，並藉此產生相關區域神經細胞之間結構上的交互連結，以建構出腦內資訊表現的基本砌塊。希伯於當年所提出的觀點，賦予全新的詮釋於人類的行為以及大腦神經細胞活性之間的關係。生物學家亞當斯(Paul Adams) [11]於近年的理論生物學期刊中，甚至把希伯所著的「行為組織」(The Organization of Behavior)與達爾文(Charles Darwin)的「物種原始」(On the Origin of Species)並列為生物學歷史上兩本最有影響力的書。

在神經生理學上，已有越來越多的實驗證據支持希伯的細胞集合假說，也因此促使了大量以

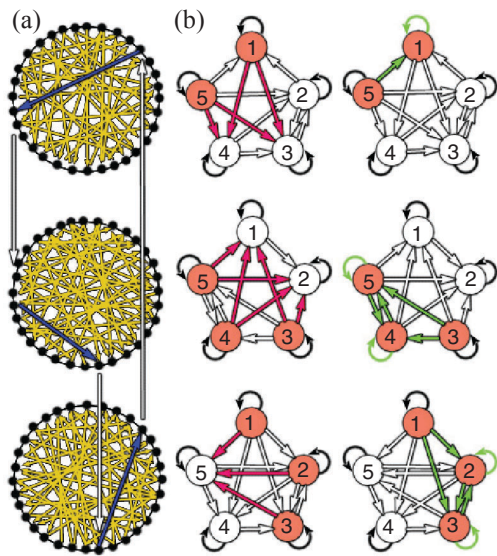
突觸的可塑性機制為基礎的計算機及複雜網路模型的建立。透過這些模型的建立，同時引發了一個更深層的數學或生物上的問題：為何突觸的可塑性機制所蘊涵於巨量神經細胞之間隨著時間與神經細胞活躍狀態相應變化的交互作用，能夠在細胞集成成長的動態過程中扮演著關鍵的角色？為何植基於同時性偵測(coincidence-detection)原理的希伯式突觸(Hebb synapses)可產生神經細胞集合這般自發性突現的群體一致性現象？藉由神經生理學家麥克古洛荷(Warren McCulloch)與邏輯學家比茲(Walter Pitts)於1943年所建立的神經細胞模型[12]，我們可了解到即使只是模擬神經細胞活躍的「全或無」(all-or-none)狀態，其所呈現的邏輯閘網路(the network of logic gates)已經複雜到能表現出任何的有限邏輯表示式(finite logical expression)。更進一步地，為描述神經細胞群體的自我組織動力行為，以便了解可塑性機制所蘊涵的深層意義，我們於網路的演化過程中，引入了可塑參數矩陣 $D_{x(t) \rightarrow x(t+1)}A$ (plasticity parameter matrix) [13]。矩陣中的每個可塑參數 $D_{x(t) \rightarrow x(t+1)}a_{ij}$ 量化了網路中神經細胞 j 到神經細胞 i 的耦合連結的可塑性，它可隨著網路之神經細胞活躍狀態於時間 t 到 $t+1$ 的變化（即 $x(t) \rightarrow x(t+1)$ ）做相對應的調整。透過可塑參數矩陣的建構，網路中神經細胞活躍狀態的變化將可對神經細胞的耦合連結狀態產生影響，而耦合連結狀態的變化亦可反饋於神經細胞的活躍狀態，產生輪替性的演化過程。耦合連結的可塑性使得系統整體產生自發性的自我組織，並為細胞集成成長的過程提供了一個可演化網路(evolutionary network)的自我組織動態系統模型。該系統的非線性動力方程可由以下參數方程式來表示：

$$\begin{aligned} x(t+1) &= F_{s(t),t}(x(t)), \quad t = 0, 1, 2, \dots \\ A(t+1) &= A(t) + D_{x(t) \rightarrow x(t+1)}A, \quad t = 0, 1, 2, \dots \end{aligned}$$

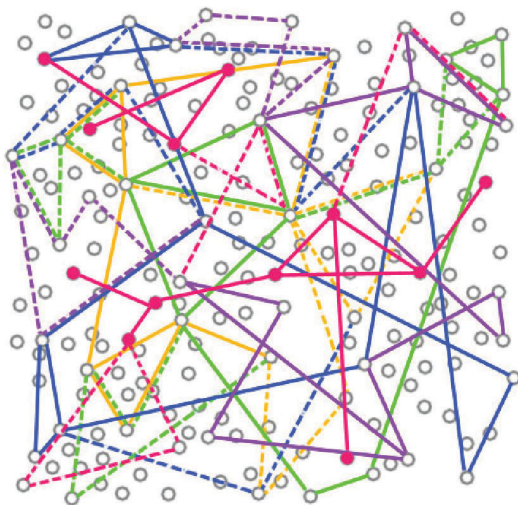
其中 $x(t)$ 代表系統中 n 個神經細胞於 t 時刻的活躍狀態所成的向量， $A(t)$ 代表系統中 n 個神經細胞於 t 時刻的可演化耦合連結狀態所成的矩陣， $F_{s(t),t}$ 代表網路演化過程中隨著時間、神經細胞活躍狀態與可演化耦合連結狀態產生相應變化的細胞活躍狀態演化函數，用於編碼系統的動力行為。

日本北海道大學安藤毅(Tsuyoshi Ando)與施茂祥[14]利用矩陣族之聯合譜半徑(joint spectral radius)做為分類的準則，證明只有當聯合譜半徑落於區間 $[0, 1/\sqrt{n})$ 的 n 階矩陣族所建構的交換式線性動態系統(switched linear dynamical systems)才必存在與系統漸進穩定性相關的二次式能量函數(quadratic energy functions)。若 n 階矩陣族的聯合譜半徑落於區間 $[1/\sqrt{n}, 1)$ 或 $[1, \infty)$ ，則與系統漸進穩定性相關的二次式能量函數分別是不可決定的與不存在的。決定能量函數存在與否的聯合譜半徑範圍奇妙地符合約翰(Fritz John)的 n 維橢球定理中最佳收縮常數 $1/\sqrt{n}$ 的幾何結構[15]。以上這個訊息透露了在高維度且極度複雜的自我組織動態系統中，欲找尋一個普適的能量函數以便控制系統中細胞集成成長的自發性突現現象是有其極限的。而這也引導了我們從動態系統中最基本的「作用力」的角度去思考細胞集合的成長動力行為。期望能從可演化網路的自我組織動態系統模型中，神經細胞與神經細胞的交互作用力裡，淨煉出基本的定律，以便從系統的內在本質去了解其運行的原理及其產生自發性突現現象的起源。在網路演化過程中，各種不同神經細胞的活躍可產生各種不同組合的脈衝耦合(pulse coupling)，我們剖析其對其他神經細胞的活躍導向能力與反活躍導向能力，進而擷取出兩種形態的可演化量—活躍導向強度 $FS(t)$ (fired-driven strength)與反活躍導向強度 $US(t)$ (unfired-driven strength)，並證明在這兩種系統演化驅動力的導向強度之間存在著普適性的結構與秩序（圖一）[13]：當神經細胞活躍狀態佈於位相空間中的離散流於時間 t^* 與 t^*+1 之間形成迴路時，其所對應的系統演化驅動力的導向強度將突現出「 $FS(t^*) + FS(t^*+1) + \dots + FS(t^*-1) > US(t^*) + US(t^*+1) + \dots + US(t^*-1)$ 」的規律。

透過探索脈衝動力學(pulsedynamics)所推導出的各種驅動力之間交互作用的基本定律，我們證明在一個模擬腦神經細胞運作的高維度的交互連結自我組織系統中，植基於神經細胞同時激發而產生突觸強度增強效應的「同時性偵測演化演算法」(the coincidence-detection evolving algorithm) [13]，所呈現的不斷變化且交互影響的神經細胞與耦合連結動力行為（圖二），最終皆可達到群體神經細胞的活躍同步化(synchroniza-



圖一 (a)佈於位相空間中的離散流於時間 t_* 與 t^* 之間形成迴路（藍色箭頭）。(b)與(a)中離散流的迴路相對應的系統演化驅動力之活躍導向強度（紅色箭頭）與反活躍導向強度（綠色箭頭）



圖二 植基於同時性偵測演化演算法而產生於可演化網路上的耦合連結變化

tion)，並在此活躍同步化期間與相應產生的突觸增強作用形成了正回饋效應，藉此正回饋效應，群體神經細胞之間將可產生與活躍同步化相關的神經迴路，發展出細胞集合的動態結構。可演化網路的自我組織動態系統模型所詮釋的複雜系統運作的動力方程與動態組合結構，顯示出各

個神經細胞群體藉由同時性偵測原理而產生的耦合連結的短暫、微小改變，將於網路演化過程中累積、醞釀，直到最後，突現出一種由神經細胞整體的自發性運作所決定的組織與架構，並對希伯所提出的細胞集合假說提供一個動力學的解釋。

參考文獻

- [1] R. Dulbecco, *Scientific American*, **296**(3), 56 (2007) (潘震澤 譯，從基因組到癌症—為什麼正是時候？科學人, 62, 56).
- [2] D. Snoke, *Nature*, **443**, 403 (2006).
- [3] S. H. Strogatz, *Nature*, **410**, 268 (2001).
- [4] F. Jacob and J. Monod, *J. Molecular Biol.*, **3**, 318 (1961).
- [5] S. Smale, *Math. Intelligencer*, **20**, 7 (1998).
- [6] M.-H. Shih and J.-L. Dong, *Advances in Appl. Math.*, **34**, 30 (2005).
- [7] M.-H. Shih and C. Soulé, 法國高等科學研究院(IHES)的 Christophe Soulé 與施茂祥於 2004 年 9 月 27 日與 10 月 22 日的電子郵件通訊(2004)。
- [8] R. Thomas, *Springer Ser. Synergetics*, **9**, 180 (1981).
- [9] R. Thomas and M. Kaufman, *Chaos*, **11**, 170 (2001).
- [10] D. O. Hebb, *The Organization of Behavior*, Wiley, New York (1949).
- [11] P. Adams, *J. Theor. Biol.*, **195**, 419 (1998).
- [12] W. S. McCulloch and W. Pitts, *Bull. Math. Biophys.*, **5**, 115 (1943).
- [13] M.-H. Shih and F.-S. Tsai, *Growth dynamics of cell assemblies*, Preprint (2007).
- [14] T. Ando and M.-H. Shih, *SIAM J. Matrix Anal. Appl.*, **19**, 487 (1998).
- [15] F. John, *Extremum problems with inequalities as subsidiary conditions*, In: *Studies and Essays, presented to R. Courant on his 60th Birthday*, pp. 187-204. Interscience, New York (1948).