

化学振動子-力学結合系としての粘菌の環境適応モデル

Chemo-Mechanical Coupling Based Adaptation Model of *Physarum*

○赤羽 崇† 三宅 美博† 山口 陽子‡

†東京工業大学 知能システム科学専攻 ‡東京電機大学 情報科学科

○Takashi AKAHANE† Yoshihiro MIYAKE† and Yoko YAMAGUCHI‡

†Dept. of Computational Intelligence and Systems Science, Tokyo Institute of Technology

‡Dept. of Information Sciences, Tokyo Denki Univ.

ABSTRACT

Chemo-mechanical coupling based adaptation model of *Physarum* is proposed as an example of biological autonomy. In this paper, we define the autonomy as a dynamics which includes both flexibility to environment and consistency of system under dynamic environment. To realize this characteristics, it is thought that not only the spatial relationship between local condition and spatial order but also temporal relationship between local development and temporal order is necessitated. Therefore, we modeled the *Physarum* as 3-layers model which consists of endoplasmic layer, intermediate layer and ectoplasmic layer. Ectoplasmic layer and intermediate layer is represented as reaction-diffusion system which represents the spatial relationship in short time scale. Endoplasmic layer and intermediate layer is represented as hydrodynamics system which defines a boundary of the reaction-diffusion system in long time scale. Under these conditions, mutual interaction between the above chemical system and mechanical system is investigated.

Keywords: Biological autonomy / Chemo-Mechanical coupling / Adaptation to the dynamic environment / *Physarum*

1 はじめに

1.1 問題とすること

生物は、時間的、空間的に変化する動的な環境に対して、一つの個体としての統合性を保ちながら柔軟に適応することができる。このような生物的自律性は、どのようなメカニズムによって形成されるのであろうか？このような問いに対し、我々は 1) 動的な環境に対し柔軟に適応するための内的自由度を持つこと 2) 個体の統合性を維持するために内的拘束条件を生成すること、という 2 点が重要であると仮説する。そして、粘菌の環境適応プロセスとしての走性を具体例として設定し、生物的自律性のモデル化をおこなう。

1.2 背景

現在までのところ、上記の意味での生物的自律性に近い枠組を設定した研究は、生物の形態形成における自己組織化という考え方であろう。その中で打ち出されたもっとも

重要な概念は、Wolpert¹⁾ の位置情報仮説である。この概念はモルフォジェンと呼ばれる化学物質が反応を通して定常な空間的濃度勾配を生成し、それを個々の細胞が位置に応じた情報(位置情報)として感知し、分化をするというものである。実験的にも、ショウジョウバエの発生における形態形成に、重要な役割を演じていることが報告されている。このように環境に対し閉じた空間において、一個体としての全体的拘束と、個々の細胞としての局所的自由度の相互作用の重要性を指摘した事は、この概念の非常に意義のある点である。

しかし自己組織化の研究は発生過程のような環境に対して閉じた系のみを扱っており、環境に対する適応という問題を考えていない。それゆえ、自己組織化から生物的自律性という枠組へ問題を拡張するためには、環境に対して開かれた系として問題を設定しなおす必要がある。

そのような開かれた自律系の例として、我々は粘菌に注目した。粘菌は自らの同一性を保ちながら、動的な環境に適応していく生物的自律性を備えている。またその構造も非常に良く研究され多くの実験的知見がある。以上のように

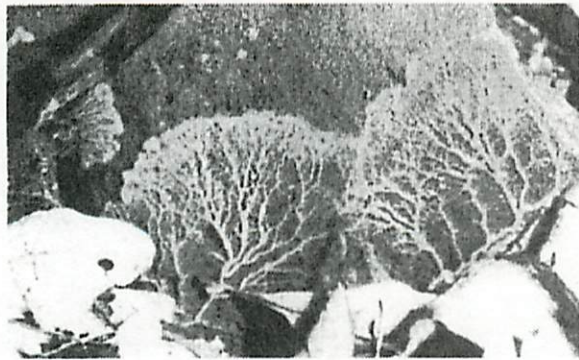


Fig.1: *Physarum plasmodium* ²⁾

な点から、本研究では粘菌の環境適応メカニズムについて注目する。

1.3 粘菌について

粘菌 (*Physarum*) は、変形体と呼ばれるステージにおいて、アメーバ状の形態を形成し活発な走性を示す。この時 Fig.1 のように、進行方向に対して扇型の構造を形成し、個体全体としてそれを維持しながら協調的に移動する。その意味で、この生物は時間的に変化する複雑な環境からの刺激に対しても、自己としての統合性を維持しつつ走性を示すような、生物的自律性を備えていると考えられる。

このような粘菌の環境への適応については、環境からの刺激が時間的に変化しない静的環境の場合のみ、自己組織化の立場から研究されている。それらは、粘菌の細胞内の化学濃度振動を要素として、その化学振動子間での相互作用を考えるものである。それは Fig.2(a) に示すように、まず個々の振動子に、環境の局所状態が、振動数変調として表現される。そして一個体としての統合された、空間的位置関係に関する情報を、引き込みを通して生成された位相勾配が表現する、と考えられた ³⁾⁵⁾⁶⁾。

しかしながら、この枠組では動的な環境を扱うことができない。生物的自律性という問題に対しては、環境に対して一義的に位置情報を生成するだけでは不十分である。なぜなら、動的環境においては時間的変動に関する局所と全体の統合性が必要であるからである。我々は、そのような統合性を可能にするものとして、粘菌の形態を生成する力学系に着目した。粘菌は形態が変化しその極性が形成された場合、環境への応答が明らかに以前と違った振舞いを示す事が観察される。

以上のような点を仮説として、Fig.2(b) に示すように、従来の化学系に力学系を加えモデル化する。それにより時間領域における局所的自由度に対応する化学系と、全体の拘束に対応する力学系が相互作用し、粘菌の動的環境への

適応が可能となることを示す。

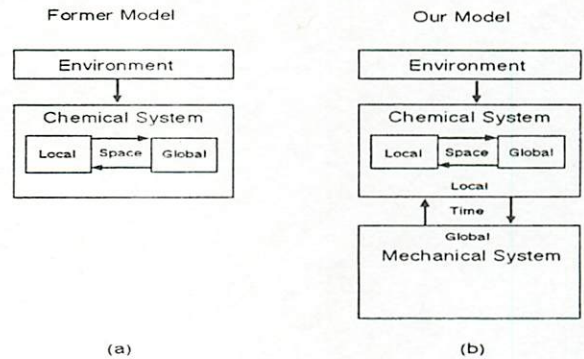


Fig.2: Chemical System and Chemo-Mechanical Coupling System

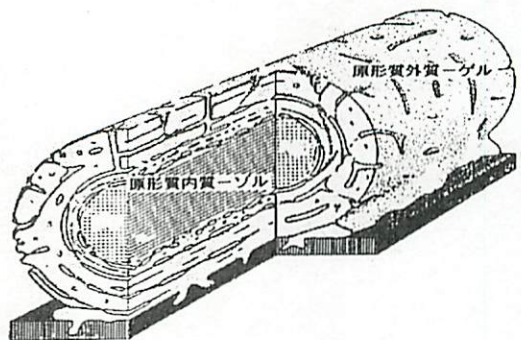


Fig.3: Plasmodium Strand⁷⁾

2 モデル

2.1 概要

粘菌の走性の研究に関しては、実験的扱いやすさの点から変形体系が多く使われてきた。変形体系は変形体の後方部のチューブ状構造であり、それのみでも走性を示す。本研究では、このような粘菌としての基本的な性質を備えている変形体系をモデル化する。

変形体系は Fig.3 に示すように、明確に内質ゾルと外質ゲルが分離した構造を持つ。内質ゾルは往復する原形質流動を起こしており、それによる原形質輸送によって走性が生じる。また、その駆動力を生み出しているのが、外質中にあるアクチン系であることが実験からわかっている ⁸⁾。さらにそのアクチン系は、細胞内の化学振動によって制御している ⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

しかし、内質の流動を止めると、化学振動の空間的引き込みが起こらなくなる。これは化学振動が内質、外質の両

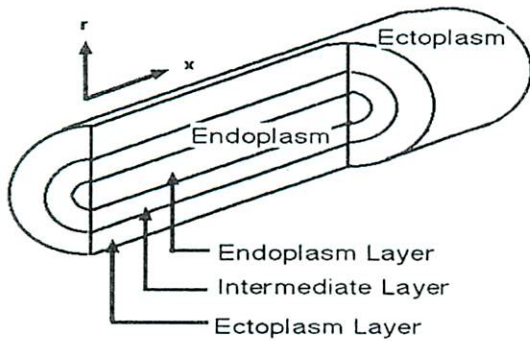


Fig.4: 3 Layer Model

方に存在し、特に内質において相互作用していることを意味する。それより、化学系の相互作用と力学系の内質ゾル流動が密接につながっており分離するのが難しいことがわかる。

そのような点から、我々は変形体系の構造を、Fig.4に示すような3層の構造として近似した。構造的に見られる内質層、外質層に加え、その間に中間層を仮定した。このような近似をすることにより、化学系と力学系が、それぞれ外質層での化学振動と中間層での拡散、内質層での流動と中間層での原形質分布として、形式的に切り分けることができる。

以上のような仮定から、化学系と力学系を形式的に切り分け、その上で両者の相互作用に介入できる。それによって動的な環境への対応という場面において、相互作用メカニズムを明確化し、生じる生物的自律性のとの対応関係を明らかにすることが可能となる。

2.2 化学系

化学系としては、変形体系をチューブの軸に沿って等間隔のユニットに分け、個々のユニット内に見られる非線形な化学振動とその化学物質の相互作用を考える。

化学物質レベルの反応機構として Ca^{2+} が酵素を介して ATP の濃度調節を行っている可能性¹²⁾ や、ミトコンドリアを介した相互作用などが知られている。そのような知見から、ユニット内の外質層で Ca^{2+} 、ATP という二つの物質が反応すると考えた。Fig.5はその時モデル化されたチューブの軸に対し、横から見た様子をあらわしている。

c_n はアクチン-ミオシン系を直接駆動する ATP 濃度に対応し、 h_n はそれらの制御を行う Ca^{2+} 濃度を表すとした(これより全ての変数の右下の数字は、離散化したユニットの番号をあらわす)。また Ca^{2+} は ATP に比べ分子量も小さく、細胞内シグナル伝達物質として良く知られている。また、人為的に加えた Ca^{2+} の振動に、化学系が引き込み

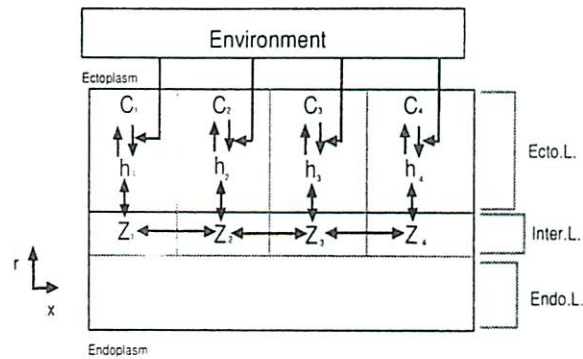


Fig.5: Chemical System

(Ecto.L. は Ectoplasm Layer、Inter.L. は Intermediate Layer、Endo.L. は Endoplasm Layer をあらわす。)

を起こす事が実験的に示されている¹³⁾。これは、 Ca^{2+} の拡散を介して化学振動が相互作用している事を意味する。但し、先にも述べたように拡散は中間層のみと仮定しているので、そこにおける Ca^{2+} の濃度を z_n とした。

この時、それらの式は、

$$\frac{dc_n}{dt} = f(c_n, h_n) \quad (1)$$

$$\frac{dh_n}{dt} = g(c_n, h_n) + D_{int}(z_n - h_n) \quad (2)$$

$$\frac{dz_n}{dt} = D_{int}(h_n - z_n) + D'_{n-1}(z_{n-1} - z_n) + D'_n(z_{n+1} - z_n) \quad (3)$$

の様な形とした(詳細については APPENDIX 参照)。ここで D'_{n-1} 、 D'_n は、第 n 番目のユニットと第 $n-1$ 、 $n+1$ 番目のユニットとの結合強度である。 $f(c_n, h_n)$ 、 $g(c_n, h_n)$ は ATP、 Ca^{2+} の反応項であり、非線形な自励振動はこの反応によって生み出される。中間層の Ca^{2+} は外質層の Ca^{2+} との濃度差に応じて拡散があり、その時の結合強度を D_{int} とした。

化学系から力学系への作用としては、ATP 濃度に依存した力の発生を考える。粘菌の中で ATP は、外質張力の収縮弛緩振動と同位相で振動している。そのことより ATP 濃度に比例した張力を発生するとした。また張力と ATP 濃度の関係については、ATP が低濃度の場合、張力が飽和してしまう性質が知られている¹⁰⁾。それを考慮し、濃度から力の変換に閾値 c_{th} を設定した。以上より化学系からの張力 T_n^a は、

$$T_n^a = \begin{cases} 0 & (c_n < c_{th}) \\ \sigma c_n & (c_n \geq c_{th}) \end{cases} \quad (4)$$

となる。ここで σ は比例定数である。

環境からの局所的な刺激に対しては、その部分の粘菌の化学振動の振動数に変化することが知られている。特に誘

引刺激に対しては振動数が上昇し、忌避刺激に対しては減少する¹⁴⁾。そこで、刺激としては式(2)における、化学振動の振動数を時間的に変化させる事にする。

2.3 力学系

力学系としては、内質層の原形質流動、中間層の原形質分布、それに伴う外質の粘弾性の作用、としてモデル化する。

内質ゾルは粘性の高い流体であり、流速は断面積方向に均一である事が知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。そのため内質層の流動は一次元系として考えることにする。また、内質層の断面積も一定とし、密度 ρ も変化しないとする。この時の Fig.5 に対応した、力学系の様子を Fig.6 に示す。内質層におけるゾルの流速 v_n は、個々のユニットにおいて定義される圧力 P_n と P_{n+1} の間に定義されるとした。原形質分布をあらわす中間層の厚み ϵ_n は、内質層におけるゾルの流動に依存して変化する。またこの厚みの時間変化が、同じユニットの外質層の受動的張力 T_n^p に作用する。外質層において生ずる張力 T_n は、化学系から生ずる能動的な張力 T_n^a と、外質層の特性として受動的な張力 T_n^p の二つの和になり、内質層にかかる圧力 P_n に変換される。

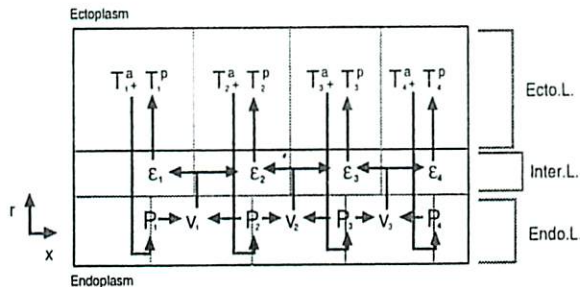


Fig.6: Mechanical System

流速 v_n の時間変化は単位体積当たりの力の釣合を考え、

$$\rho \frac{dv_n}{dt} = -\gamma v_n - (P_{n+1} - P_n) \quad (5)$$

となる(詳細については APPENDIX 参照)。ただし考えている体積は v_n に比例した粘性抵抗を受けるとし、 γ はその係数である。

内質層ゾルの総量は保存されるとし、それは内質中の流速の速度勾配に依存して、個々のユニットの中間層に入るとする。その時の中間層の厚み ϵ_n は、

$$\frac{d\epsilon_n}{dt} = \frac{1}{2} r_0 (v_{n-1} - v_n) \quad (6)$$

となるこの時 r_0 は変形体系の内質層の半径を表す定数である(詳細については APPENDIX 参照)。

張力 T_n は外質層の接線方向に働く単位面積当たりの力であり、能動的な張力 T_n^a と受動的な張力 T_n^p の二つが和で、

$$T_n = T_n^a + T_n^p \quad (7)$$

という形にした。

外質層は粘性体の性質をもつとする。この時、外質層はその円周の時間変化に応じて張力を生む。円周変化は、中間層の厚みが変化に比例するので、受動的な張力 T_n^p に関しては、

$$T_n^p = \eta \frac{d\epsilon_n}{dt} \quad (8)$$

とした。ここで η は比例定数である。

圧力 P_n は張力 T_n によって生じる力を、ユニット当たりの円周と長さで割ったものになるので、

$$P_n = \frac{w T_n}{r_0} \quad (9)$$

という形で変換されるとした(詳細については APPENDIX 参照)。ここで w は外質層厚みで一定である。

力学系によって生じた中間層の厚み変化は、化学系の結合強度に変化を及ぼす(詳細については APPENDIX の化学系の拡散方程式の導出参照)。これによって化学系と力学系が相互作用する形とした。

3 まとめ

現在、以上のようなモデルについてコンピュータシミュレーションをおこなっている。

この時、離散化した空間の境界についてはすべてノイマン型の境界条件を用いている。また初期条件としてはすべて空間的に一様に設定する。化学系については、一例として van der Pol 方程式で反応項を構成する。これは、粘菌に見られる厚み振動は、ほぼ正弦波に近い形の波の重ね合わせとして正確に記述できることが知られており¹⁵⁾、そのような点から波形が正弦波に近い形の方程式が適切と考えられるからである。

これまでに、力学系のタイムスケールが化学系のタイムスケールよりも大きい事、力学系が化学系を相対的に強く拘束している事等がわかってきている。その作用により、時間的に変化する刺激への応答が、化学系と力学系の相互作用がある場合と、ない場合で異なってくる様子が見られている。現在より詳細な実験との対比のため、パラメタフィッティングを行っている。

REFERENCES

1)Worpert,L. " Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation " *J.Theor.Biol.*, vol.25, PP.1-47 (1969)

- 2) ウィンフリー「生物時計」鈴木善次、鈴木良次 訳 Scientific American Library 8 化学同人
- 3) Miyake, Y., Tabata, S., Murakami, H., Yano, M. and Shimizu, H. " Environment-dependent self-organization of positional information field in chemotaxis of *Physarum plasmodium* " *J. Theor. Biol.* 178, pp.341-353 (1996)
- 5) Miyake, Y., Yamaguchi, Y., Yano, M. and Shimizu, H. " Environment-dependent self-organization of positional information in coupled nonlinear oscillator system " *IECE Trans. Fund.* vol.E76-A no.5 pp.780-785 (1993)
- 6) Miura, H. and Yano, M. " A model of organization of size invariant positional information in taxis of *Physarum plasmodium* " *Prog. Theor. Phys.* vol.100 no.2 pp.235-251 (1998)
- 7) Wohlfarth-Bottermann, K.E. *J. Exp. Biology* 81 15 (1979)
- 8) Hatano, S., Owaribe, K. and Matsumura, F. *Can. J. Bot* 58, 750 (1980)
- 9) Yoshimoto, Y., Matsumura, F. and Kamiya, N. " Simultaneous oscillations of Ca^{2+} efflux and tension generation in the permealized plasmodial strand of *Physarum* " *Cell Motility* 1 pp.433-443 (1981)
- 10) Yosimoto, Y., Sakai, T. and Kamiya, N. " ATP oscillation in *Physarum plasmodium* " *Protoplasma* 109 pp.159-168 (1981)
- 11) Ueda, T., Matsumoto, K., Akitaya, T. and Kobatake, Y. " Spatial and temporal organization of intracellular adenine nucleotides and cyclic nucleotide in relation to rhythmic motility in *Physarum plasmodium* " *Exp. Cell. Res* 162 pp.486-494 (1986)
- 12) Kawamura, M. and Nagano, K. *Biochim. Biophys. Acta.* 397 pp.207-219 (1975)
- 13) Miyake, Y., Yano, M., Tanaka, H., and Shimizu, H. " Entrainment to external Ca^{2+} oscillation in ionophore-treated *Physarum polycephalum* " *Cell Structure and Function* 17 pp.371-375 (1992)
- 14) Durham, A.C.H. and Ridgway, E.B. " Control of chemotaxis in *Physarum polycephalum* " *J. Cell Biol* 69 pp.218-223 (1976)
- 15) 神谷 宣郎 " 細胞の不思議 " プレーンセンター (1989)
- 16) 神谷 宣郎 " 粘菌変形体の運動特性 蛋白質 拡散 酵素 臨時増刊 細胞運動と細胞骨格 " vol.28 no.5 (1983)

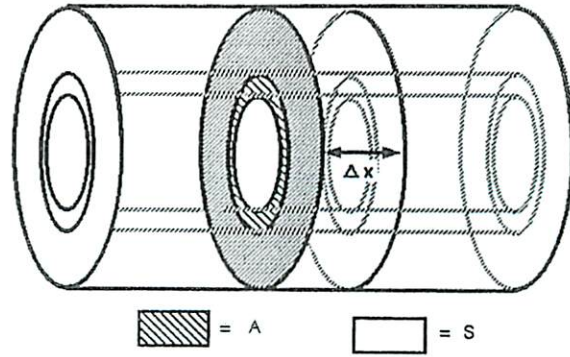


Fig.A-1: Plasmodium Strand

については時間変化が微小で無視できるとする。

この時、考えている体積素片内への Ca^{2+} の流入、流出によって、 Ca^{2+} 濃度変化がおりその変化は、

$$\begin{aligned}
 A(x) \frac{\partial z(x)}{\partial t} \Delta x &= DA(x + \Delta x) \frac{\partial z(x)}{\partial x} \Big|_{x+\Delta x} \quad (A-1) \\
 &\quad - DA(x) \frac{\partial z(x)}{\partial x} \Big|_x \\
 &= \left(A(x) + \frac{\partial A(x)}{\partial x} \Delta x \right) \\
 &\quad \times \left(\frac{\partial z}{\partial x} + \frac{\partial^2 z(x)}{\partial x^2} \Delta x \right) \\
 &\quad - DA(x) \frac{\partial z(x)}{\partial x} \\
 &= D \frac{\partial^2 z(x)}{\partial x^2} A(x) \Delta x \\
 &\quad + D \frac{\partial A(x)}{\partial x} \frac{\partial z(x)}{\partial x} \Delta x + O(\Delta x^2) \quad (A-2)
 \end{aligned}$$

とすることができる。ここで、両辺を $A(x) \Delta x$ で割って、 $\Delta x \rightarrow 0$ とすると、

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial z(x)}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 z(x)}{\partial x^2} \\
 &\quad + \frac{D}{A(x)} \frac{\partial A(x)}{\partial x} \frac{\partial z(x)}{\partial x} \quad (A-3)
 \end{aligned}$$

という拡散に基づく連続方程式となる。この時、考えているチューブ状の変形体系を等間隔に切ったユニットとして空間的に離散化する。

第 n 番目のユニットの断面積を A_n 、中間層の Ca^{2+} 濃度を z_n 、拡散定数を D とおくと、

$$\begin{aligned}
 \frac{dz_n}{dt} &= D \left(\frac{A_{n+1} - A_n}{2A_n} + 1 \right) (z_{n+1} - z_n) \\
 &\quad + D \left(\frac{A_{n-1} - A_n}{2A_n} + 1 \right) (z_{n-1} - z_n) \quad (A-4)
 \end{aligned}$$

APPENDIX

A1 中間層の拡散方程式の導出

中間層の拡散方程式の導出については、Fig.A-1のような、チューブ状の変形体系の軸方向の位置 x で、微小な厚さ Δx の体積素片における Ca^{2+} の総量の保存を考える。

その位置での中間層の断面積を $A(x)$ 、濃度を $z(x)$ 、拡散係数を D とおく。この時、それぞれの変数 $A(x)$ 、 $z(x)$ は位置の関数として定義されると仮定している。また、 $A(x)$

を得る。また、断面積 A_n に関しては、

$$\begin{aligned} A_n &= \pi(r_0 + \varepsilon_n)^2 - \pi r_0^2 \\ &= 2\pi r_0 \varepsilon + \frac{\varepsilon_n^2}{2r_0} \end{aligned} \quad (A-5)$$

$$\simeq 2\pi r_0 \varepsilon_n \quad (A-6)$$

と近似することによって、

$$\begin{aligned} \frac{dz_n}{dt} &= D \left(\frac{\varepsilon_{n+1} - \varepsilon_n}{2\varepsilon_n} + 1 \right) (z_{n+1} - z_n) \\ &\quad + D \left(\frac{\varepsilon_{n-1} - \varepsilon_n}{2\varepsilon_n} + 1 \right) (z_{n-1} - z_n) \end{aligned} \quad (A-7)$$

となる。従って、(3)式においてもっとも一般的な形として、

$$D'_n = D \left(\frac{\varepsilon_{n+1} - \varepsilon_n}{2\varepsilon_n} + 1 \right) \quad (A-8)$$

$$D'_{n-1} = D \left(\frac{\varepsilon_{n-1} - \varepsilon_n}{2\varepsilon_n} + 1 \right) \quad (A-9)$$

とおくことができる。

A2 内質層の運動方程式の導出

内質層の運動方程式の導出に関しては、Fig.A-1のように変形体系の軸方向のある位置 x で微小な厚さ Δx の体積素片を考え、その位置での内質層のゾルの流速を $v(x)$ 、外質層からの圧力を $P(x)$ とおく。ゾルの密度 ρ および断面積 S は均一であるとし、流れているゾルは流量 $Sv(x)$ に比例した粘性抵抗を受けるとすると、

$$\begin{aligned} \rho S \Delta x \frac{dv(x)}{dt} &= -\gamma \Delta x S v(x) \\ &\quad + \{P(x) - P(x + \Delta x)\} S \end{aligned} \quad (A-10)$$

ここで γ は粘性抵抗係数である。この両辺を $S\Delta x$ でわり、 $\Delta x \rightarrow 0$ の極限をとれば、

$$\rho \frac{\partial v(x)}{\partial t} = -\gamma v(x) - \frac{\partial P(x)}{\partial x} \quad (A-11)$$

という流動に基づく連続の方程式になる。これは一次元の Navier-Stokes 方程式である。

この時、考えているチューブを先の中間層の拡散方程式の導出と同様のユニットとして離散化し、第 n 番目のユニットの内質層へ圧力を P_n とおき、2つのユニット間に内質層を流れるゾルの流速 v_n を定義すると、

$$\rho \frac{d}{dt} v_n = -\gamma v_n - (P_{n+1} - P_n) \quad (A-12)$$

とあらわすことができる。

A3 中間層の厚みに関する方程式の導出

前述の離散化したユニットに定義される中間層の厚みに関する式を導く。流速に内質層の断面積をかけたものが、

ユニットに流れ込む流量となり、ユニット当たりにはその左右からの流量差の分が中間層に蓄積される。よって中間層の厚み ε_n の時間変化は、

$$\frac{d}{dt} (\pi(r_0 + \varepsilon_n)^2 - \pi r_0^2) = \pi r_0^2 (v_{n-1} - v_n) \quad (A-13)$$

$$\frac{d}{dt} (2r_0 \varepsilon + \varepsilon^2) = r_0^2 (v_{n-1} - v_n) \quad (A-14)$$

とすることができる。但し、内質層の半径 r_0 としている。ここで、 ε は微小とし2次の項を無視すると、(6)式を得る。

A4 外質層の張力から圧力への変換

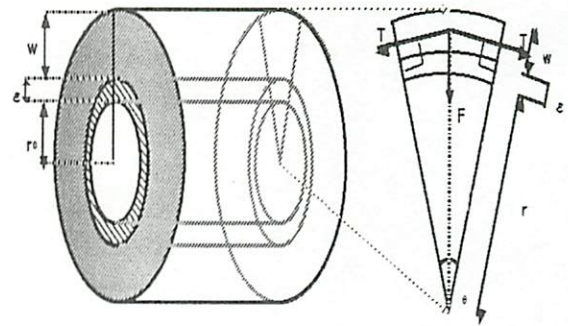


Fig.A-2: Tubule Unit and It's Cross Section

今、外質層の接線方向の張力を中心方向の圧力に変換するため、Fig.A-2のようなチューブ状のユニットの微小断面を考える。この時の中心角を θ 、中間層までの半径を $r_0 + \varepsilon_n$ 、外質層の厚みを w とする。法線方向に働く力 F_n は、

$$F_n = T_n w \sin \frac{\theta}{2} + T_n w \sin \frac{\theta}{2} \quad (A-15)$$

$$\simeq T_n w \theta \quad (A-16)$$

この力を圧力 P_n にするために断面の長さで割ると、

$$P_n = \frac{F_n}{(r_0 + \varepsilon_n)\theta} \quad (A-17)$$

$$= \frac{w T_n}{r_0 + \varepsilon_n}$$

$$= \frac{w T_n}{r_0 (1 + \frac{\varepsilon_n}{r_0})}$$

$$\simeq \frac{w T_n}{r_0} \quad (A-18)$$

となる。但し、1に比べ $\frac{\varepsilon_n}{r_0}$ は微小として無視した。