数理解析研究所講究録
1167 巻 2000 年 75-78

揺らぎと移流不安定性からシグナル伝達へ

藤本 仰一
東京大学 教養学部基礎科学科
fujimoto@complex.c.u-tokyo.ac.jp

Abstract

シグナルの流れに沿った増幅伝搬を流体の流れに沿った不安定性のアナロジーと捉えてシグナル伝達を理論化する試みとして、揺らぎつき非線形微分方程式を一方向結合した系での揺らぎと移流不安定性による入力（境界条件）依存性を報告する。入力依存性には、ダイナミックスのタイプが依存するデジタル的依存性とダイナミックスの周波数が依存するアナログ依存性があり、このメカニズムを移流不安定性の空間パターンと揺らぎの大きさによって説明する。さらにこのメカニズムには適当な大きさの揺らぎが必要であり、揺らぎの大きさがある範囲内でのみ機能することも示した。

細胞内シグナル伝達系では、酵素反応が連鎖しており外部からシグナル分子がやってくると最上流の酵素反応が変化し、その変化の連鎖を通した増幅伝搬としてシグナル伝達が行われている。このような『反応の連鎖全体の性質とシグナルがうまく伝えられること』を関係づける一般的なメカニズムの解明は、生命現象の様々な情報処理に普遍的な問いである。しかし実験的には、解析が進んでいる生体内の情報伝達現象においても、連鎖全体の性質を切り出すことは難しく、指針となる理論研究が必要である。そこで、シグナルの増幅伝搬を流体の流れに沿った不安定性である移流不安定性のアナロジーとして捉えて、上記の問いに対する一つの理論を提出する [1]。

ある状態が移流不安定であるとは、定点観測すると乱れは時間的に減衰するが、流れに沿って観測すると空間的には乱れを増幅伝搬することである [2]。定常的に揺らぎがある場合には、移流不安定性による揺らぎの空間的な増幅伝搬を通して下流で新たな振動状態が生成される。この振動状態は揺らぎを切ると消滅してしまい、揺らぎがあることで初めて安定に存在出来る。このような現象は、拡散が空間非対称である [3] とか空間1階微分項が入った [4] 偏微分方程式や、本研究で用いているような空間離散モデル (図 1) でも見い出されている。

細胞内シグナル伝達系の1つの酵素反応を式 (1) として、さらに、酵素による反応の連鎖の上流と下流の間の非対称性を簡略化して式 (2) のように一方向結合したモデルを構築する。

$$\begin{cases} \dot{x} = x\left\{(1-x)ax - by\right\} + K \\ \dot{y} = y(cx - dy) + K \end{cases} \tag{1}$$

式 (1) は、任意の初期条件に対し、唯一つの線形安定な固定点 (x_*, y_*) に収束する。

$$\begin{cases} \dot{x}^i = & x^i\left\{(1-x^i)(ax^i + \epsilon x^{i-1}) - by^i\right\} \\ & +K + \eta_x^i \\ \dot{y}^i = & y^i(cx^i - dy^i) + K + \eta_y^i \end{cases} \tag{2}$$

i は連鎖中の各反応の index と考えてもよいし、単に空間と考えてもよい。また、濃度揺らぎとして white noise η を入れた。式 (2) も揺らぎがなければ固定点に収束し、安定な振動解は存在しない。モデルの詳細は重要ではなく、個々の素子が非線形で、それらが非対称結合され、かつ、揺らぎがあることが重要である。

入力は x^0 の濃度、すなわち、一方向結合系の境界条件とし、一定値 (時間的な変動はない) として、入力に依存したダイナミックスが揺らぎ下で生成伝搬される現象を見出した。(パラメーター a, b, c, d, K, ϵ は適当な値に設定したまま変更せず、それらの依存性は調べるのではない。) この依

存性には、アナログ的依存性とデジタル的依存性の２種類が存在し、前者は入力値に応じてダイナミックスの周波数が少しづつ変化するという定量的な依存性を示し、後者は入力値に応じてダイナミックスが生成される場合とされない場合とがあるという定性的な依存性を示す（図 2, 3）。さらにこれらの依存性は、濃度揺らぎがある強度の範囲内でのみ現われ、大きすぎても小さすぎても現われず（図 4）、生体内における揺らぎを利用した情報伝達のメカニズムとして興味深い。

移流不安定性は、ある速度 v で動く慣性系から観測した Lyapunov exponent である co-moving Lyapunov exponent $\lambda(v)$ によって特徴づけられることが知られている [5]。このモデルでは、$\lambda(v)$ は反応の連鎖の上流から下流へ揺らぎを増幅伝搬する性質を表し、揺らぎの増幅伝搬の連鎖の結果として下流に生成されるダイナミックスの性質は上流の移流不安定性 $\lambda(v)$ の履歴に依存しうる (図 6)。上流の揺らぎの増幅伝搬過程のダイナミックスは固定点近傍であるので、固定点の空間変化を調べていく。固定点とその spatial instability exponent の空間パターンの入力依存性を図 5に示す。spatial instability exponent とは 1 反応 (単位空間) あたりの揺らぎ増幅率であり、

$$\lambda^S(i) = \max_v \frac{\lambda(v)}{v}|_i \qquad (3)$$

と表わされる [6]（※空間局所 spatial instability exponent を計算した例は今のところ固定点の場合のみ)。図 5より空間過渡過程のみが境界条件に依存しており、この依存性が十分下流で生成されるダイナミックスの依存性に変換されている。この理論を、$\lambda^S(i)$ の空間的変化の性質と揺らぎの大きさから導出される下記の 3 つの空間スケールの間の不等式により以下のように構築出来、数値実験もこれを支持している。

i_g ：ダイナミックスを生成する距離 $(|\eta| \prod_{i=0}^{i_g} e^{\lambda^S(i)} = |\eta| e^{\sum_{i=0}^{i_g} \lambda^S(i)} \sim 1)$

i_u ：$\lambda^S(i)$ が正から負になるまでの長さ

i_r ：$\lambda^S(i)$ の空間的な緩和スケール

デジタル依存性は、上流は $\lambda^S(i) > 0$ で下流は $\lambda^S(i) < 0$ である系で、かつ、$i_u > i_g$ ならダイナミックスが生成され $i_u < i_g$ なら生成されず、この不等号が入力値に依存して変わることで現れる (図 7)。アナログ的依存性は、$i_r > i_g$ の場合に現れる。また、揺らぎが小さすぎることによる入力依存性の消滅は、i_g と $|\eta|$ の反比例により上記の不等号が変わることから説明でき、大きすぎることによる消滅はダイナミックスの伝搬における揺らぎの阻害が無視できなくなることによる。

非線形力学系として注目すべき性質として、システムサイズ有限による境界条件効果でなくて $i \to \infty$ でも維持されていること、Hodgkin-Huxley 方程式等の興奮系における伝達メカニズムとは異なっていること、揺らぎの大きさが中くらいが良いという点は stochastic resonance と似ているがメカニズムは異なっていること、そして、移流不安定性の強さ $\lambda^S(i)$ の空間的パターンとダイナミックスとの関係性などがあり、流体系や反応拡散系などへの応用も十分考えられる。

以上の理論から、入力値に応じて $\lambda^S(i)$ の空間パターンが作られ、そのパターンに応じた揺らぎの増幅伝搬を通して入力依存ダイナミックスが生成されるというメカニズムが導かれる。また、移流不安定性は positive/negative feedback と似た性質でもあることから、もっと複雑なネットワークの理論へ拡張することも考えられる。そこで、現象と数理の両面から興味ある以下の２つの発展問題を現在研究中である。１つ目は反応の連鎖が複数並列して互いに影響を及ぼしあう多入力系への拡張で、２つ目は $\lambda^S(i)$ が空間的に単調変化しない場合の入力依存性の研究である。後者については、$\lambda^S(i)$ が空間的に振動することで入力依存性が複雑化することを見出した。そして、$\lambda^S(i)$ の空間パターンに topologica(測度ゼロの)chaos が発生することがこの複雑化の起源であることと、さらに空間的に可観測 chaos になるぐらい非線形性が強くなると逆に入力依存性が消滅してしまうことを示している [7]。

謝辞：協同研究者の金子邦彦さんと刺激的な議論をして下さった蔵本由紀先生、水口毅さん、茶碗谷毅さん、柴田達夫さんに感謝します。

参考文献

[1] K.Fujimoto and K.Kaneko, Physica D **129** 203 (1999). 藤本仰一、物性研究 9 月号、pp.773-796(1998).

[2] E.Lifshitz and L.Pitaevskii, 物理的運動学 第 6 章 (1981、東京図書)

[3] R.J.Deissler, J.Stat.Phys. **54** 1459 (1989); **40** 371 (1985).

[4] A.B.Rovinsky and M.Menzinger, Phys.Rev.Lett. **69** 1193 (1992); R.Satnoianu, J.Merkin and S.Scott, Phys.Rev.E. **69** (1998) 3246.

[5] R.J.Deissler and K.Kaneko, Phys Lett **119A** 397 (1987).

[6] D.Vergni,et.al, Phys.Rev.E. **56** 6170 (1997).

[7] K.Fujimoto and K.Kaneko, avalable in LosAlamos chao-dyn/9911022.

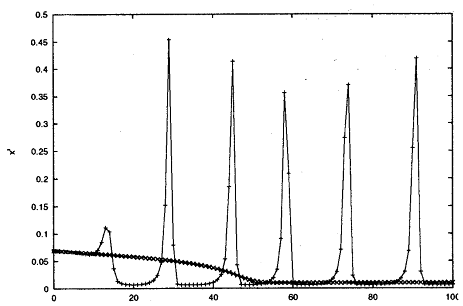


図 1: ノイズがある場合 (+ : ノイズ強度 10^{-4}) とない場合 (×) のスナップショット。縦軸：振幅、横軸：空間。ノイズがあると下流で振動が生成され、ない場合には固定点。本論文では全て次のパラメーターを用いた:$a = 0.4$, $b = 5.12$, $c = 2.0$, $d = 3.55$, $K = 0.0004$, $\epsilon = 2.8$.

(a)

(b)

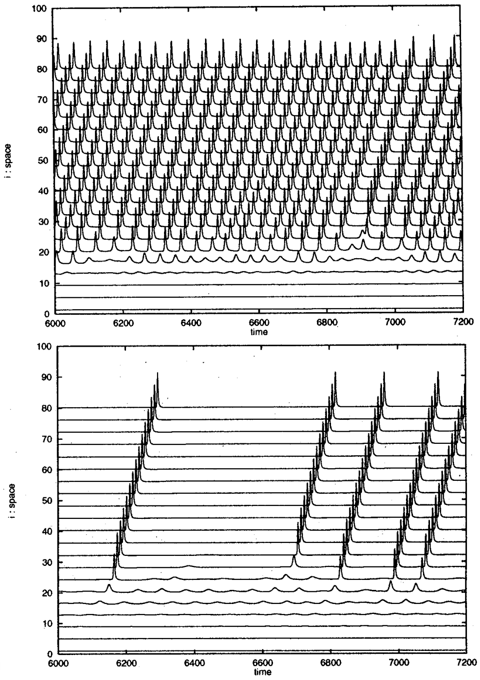


図 2: $x^i(t)$ の時空プロット。入力値 x^0 は 0.070(a) と 0.054(b)。下流のダイナミックスは、(a) では limit cycle で (b) では確率的な振動になっている。$|\eta| = 10^{-4}$.

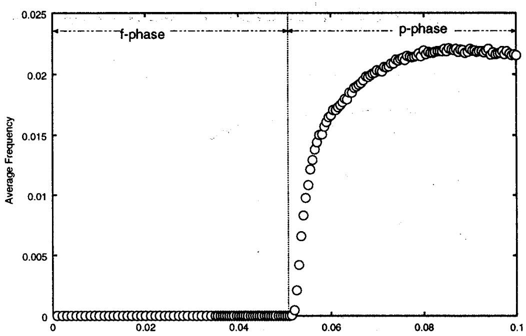


図 3: 下流のダイナミックスの平均周波数の入力依存性。振動する領域 ($x^0 > 0.051$) と固定点の領域 ($x^0 < 0.051$) という定性的に異なる依存性がある (デジタル的依存性)。power spectrum から判定すると、$0.054 > x^0 > 0.051$ では確率的な振動、$x^0 > 0.054$ では limit cycle になってる。どちらの場合も平均周波数が入力値 x^0 とともに少しずつ変化している (アナログ的依存性)。

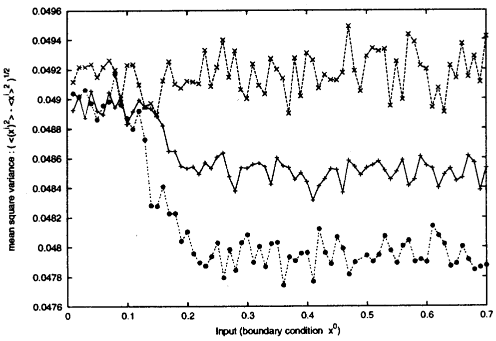
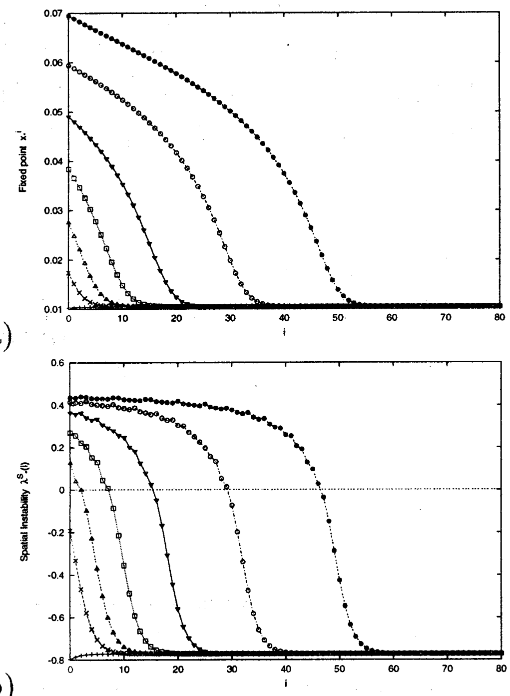


図 4: 標準偏差 $(<(x^i)^2> - <x^i>^2)^{1/2}$ (ダイナミックスの振動強度を表す) の入力依存性を 3 種類のノイズ強度 $|\eta|$ について図示。$|\eta|$: $10^{-7}(+) \rightarrow 3.0 \times 10^{-3}(\bullet) \rightarrow 8.0 \times 10^{-2}(\times)$。$|\eta|$ が中間の $\bullet$ で入力依存性が最も顕著になってる。この図だけ、$a = 2.7$, $b = 10.7$, $c = 4.8$, $d = 9.4$, $K = 0.015$, $\epsilon = 4.5$.



(a)

(b)

図 5: (a) : ノイズを加えない場合の固定点 $x_*(i)$ との空間パターンの入力依存性。(b) : その固定点の spatial instability exponent $\lambda^S(i)$ でみた空間パターンの入力依存性。以下のように異なるマークが異なる入力 x^0 に対応する。$x^0 = 0.01(+)$, $0.02(\times)$, $0.03(\triangle)$, $0.04(\square)$, $0.05(\bigtriangledown)$, $0.06(\circ)$, and $0.07(\bullet)$.

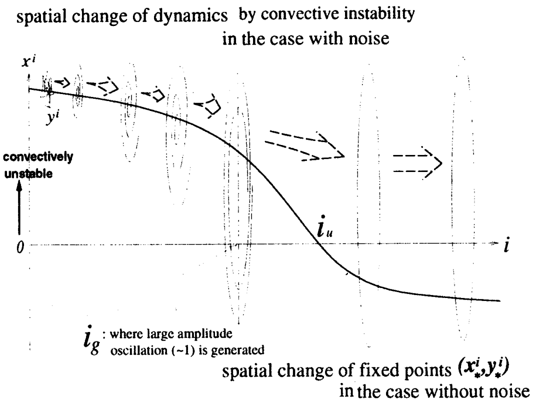


図 6: ダイナミックスが生成される過程。$i_g < i_u$ ならば波を生成出来る。波の振幅が大きくなると、固定点の性質はダイナミックスへ反映されなくなる。※このモデルではダイナミックスは移流安定であるので、ダイナミックスは安定に伝搬されるが、移流不安定な場合には、デジタル的依存性は起こるがアナログ的依存性が起こりにくくなることが予想される。

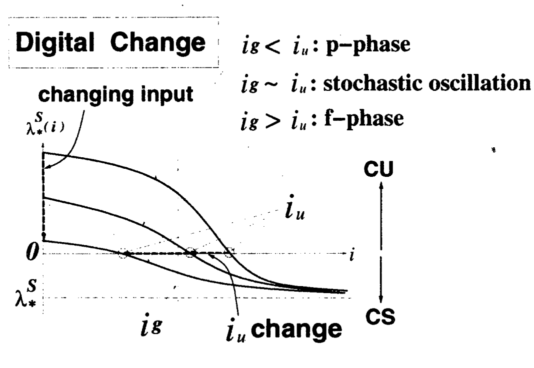


図 7: デジタル的依存性のメカニズムの説明図。3 種類のダイナミックスに対応する $\lambda^S(i)$ の空間パターンが、i_g と i_u の大小関係によって分類される。