

生体運動システムにおける非線形現象の数理

村瀬 雅俊 (東京都老人総合研究所 情報処理研究室)

筋肉やべん毛・せん毛は、最も重要な生体運動システムである。これらのシステムの運動機能はミクロな構造タンパク質の幾何学的配置や動的秩序と密接な関係にあることが明らかになってきた(1-7)。本研究では、さきに提出したべん毛・せん毛運動の自己組織化現象を再現する理論モデルの力学構造を明らかにする。すなわち、さきのモデルを記述する連立偏微分方程式をその時定数をもとに速い方程式と遅い方程式に分離し、速い方程式の組にもとづいて特異点を求め、その分類を試みた。その結果、stable node や saddle point が存在することがわかった。さらに、モデルの特性として2つの屈曲波が衝突するとお互いに透過しあうというソリトンの波動伝播もコンピュータシミュレーションによって見ることができた。

[モデル]

べん毛は9本の周辺微小管の相対的滑り運動によって屈曲の生成・伝播が起こることが知られている(8)。ここでは、簡単化のため4本の微小管からなるシステムを考える。このとき、システム内部の異方性を考慮して、2本1組の微小管ペアを考え、一方の組の微小管同士は能動的滑り運動の方向が、他方の組の滑り運動の方向と互いに逆向きになるようにする。以下、一方をシステムA、他方をシステムBと呼ぶ。各システムにはdyneinタンパク質がある。

このタンパク質(一般的にクロスブリッジと呼ばれている)には1つの解離状態と2つの結合状態があると仮定する。2つの結合状態には、準安定状態と不安定状態がありこれらの状態間を遷移することによって線維同士の滑り運動が起こるものとする。これらの現象は、クロスブリッジと結合部位との距離xを導入することによって、次のような速度方程式で表される。

$$\frac{dn_a^{\wedge}(x,t)}{dt} = k_{1a}^{\wedge}(x)n_1^{\wedge}(x,t) + k_{2a}^{\wedge}(x)n_2^{\wedge}(x,t) - k_{e1}^{\wedge}(x)n_e^{\wedge}(x,t) \quad (1a)$$

$$\frac{dn_1^{\wedge}(x,t)}{dt} = k_{e1}^{\wedge}(x)n_e^{\wedge}(x,t) - k_{12}^{\wedge}(x)n_1^{\wedge}(x,t) - k_{1e}^{\wedge}(x)n_1^{\wedge}(x,t) \quad (1b)$$

$$\frac{dn_2^{\wedge}(x,t)}{dt} = k_{12}^{\wedge}(x)n_1^{\wedge}(x,t) - k_{2e}^{\wedge}(x)n_2^{\wedge}(x,t) \quad (1c)$$

ここで、

$$n_0^A(x,t) + n_1^A(x,t) + n_2^A(x,t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(x-\langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}\right] \quad (1d)$$

$$k_{01}^A(x) = \begin{cases} c_{01} \exp[-K_1(x-x_1^A)^2/2k_B T] & (-12 \leq x < -8) \\ 0 & (-8 \leq x < 12) \end{cases}$$

$$k_{10}^A(x) = c_{10}$$

$$k_{12}^A(x) = c_{12} \exp[D(x-x_1^A)]$$

$$k_{20}^A(x) = \begin{cases} c_{20} & (-12 \leq x < 0) \\ (c_{20}' - c_{20})x/11 + c_{20} & (0 \leq x < 11) \\ c_{20}' & (11 \leq x < 12) \end{cases}$$

ただし、 $n_0^A, n_1^A, n_2^A$  はそれぞれ解離状態と2つの結合状態の分布密度である。また、 $c_{01}=80$  1/s,  $c_{10}=5$  1/s,  $c_{20}=20$  1/s,  $c_{20}'=400$  1/s,  $D=5.691$  1/nm,  $T$  は絶対温度である。 $c_{12}^A$  は以下で示すように重要な可変パラメータである。

一方、マクロな運動方程式は次のように書き下せる。

$$r \frac{\partial \langle x \rangle}{\partial t} = \frac{E}{h} \frac{\partial \langle x \rangle^2}{\partial s^2} + F_A(\langle x \rangle, n_1^A, n_2^A) + F_B(\langle x \rangle, n_1^B, n_2^B) + F_R(\langle x \rangle) \quad (2a)$$

ここで、

$$F_A(\langle x \rangle, n_1^A, n_2^A) = Q \int_{-12}^{12} n_1^A(x,t) f_1^A(x) dx + Q \int_{-12}^{12} n_2^A(x,t) f_2^A(x) dx \quad (2b)$$

$$F_B(\langle x \rangle, n_1^B, n_2^B) = Q \int_{-12}^{12} n_1^B(x,t) f_1^B(x) dx + Q \int_{-12}^{12} n_2^B(x,t) f_2^B(x) dx \quad (2c)$$

$$F_R(\langle x \rangle) = k_R \sin \left[ \frac{2\pi \langle x \rangle}{24} \right] \quad (2d)$$

$$\langle x \rangle(s) = h\alpha(s) \quad (0 \leq s \leq L) \quad (2e)$$

$$f_i^A(x) = -K_i(x-x_i^A) \quad (i=1,2) \quad (2f)$$

$$f_i^B(x) = -K_i(x-x_i^B) \quad (i=1,2) \quad (2g)$$

ただし、 $f_i^A, f_i^B$ は状態  $i$  のクロスブリッジが出す能動的な滑り力 ( $K_i$ は力定数)、 $\langle x \rangle$ は線維間の滑り量、 $\alpha$ はべん毛の水平固定軸に対する角度、 $E$ は屈曲に対する弾性抵抗、 $h$ は微小管間の距離、 $r$ は内部粘性抵抗、 $Q$ はクロスブリッジの数、 $s$ はべん毛に沿った座標、 $L$ はべん毛の全長、 $F_R$ はべん毛の構造由来の滑りに対する抵抗力である。(注意：方程式(1)はシステムAに関して書き下してあり、システムBに対しても同様の方程式(1')を適用する。)

[特異点の分類]

システムAの特異点の分類を図を用いながら示す。ただし、方程式(2)において  $E = 0$ 、 $n_i^B = 0$  とおく。各方程式の速度係数から式(1c)と式(2a)が速い方程式であることがわかる。そこで、 $dn_2^A/dt=0$  と  $d\langle x \rangle/dt=0$  によって特異点を求める。

(i)  $c_{12}^A = 0.0003$  1/s の場合

図1に示すように、1つの stable node ( $s_0$ ) と2つの saddle point ( $s_1, s_2$ ) が出現する。このとき、 $s_1$  付近において "all-or-none" 的滑り運動が見られる。この構造は、神経興奮現象に見られる力学構造と類似している。

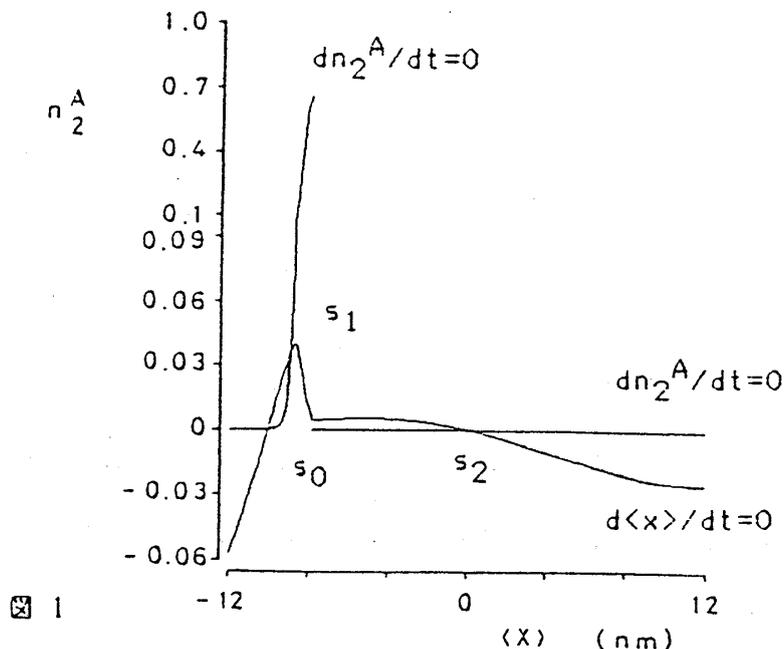
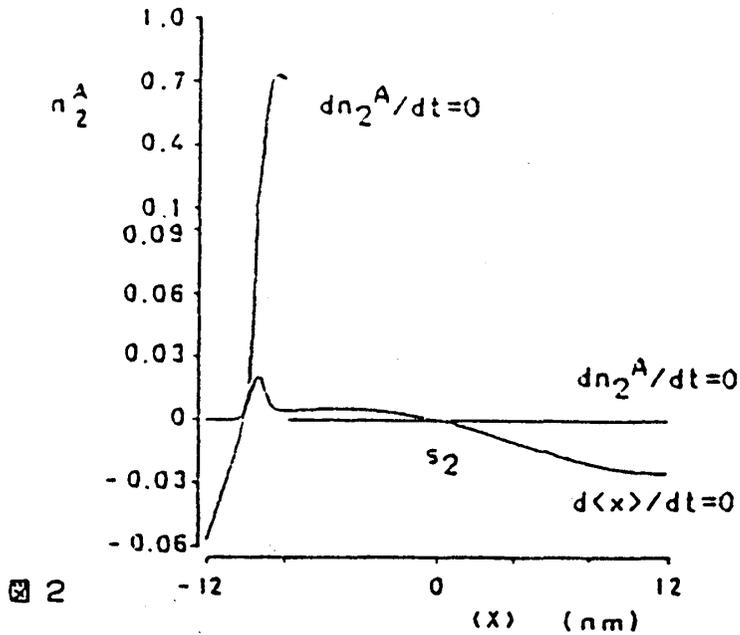
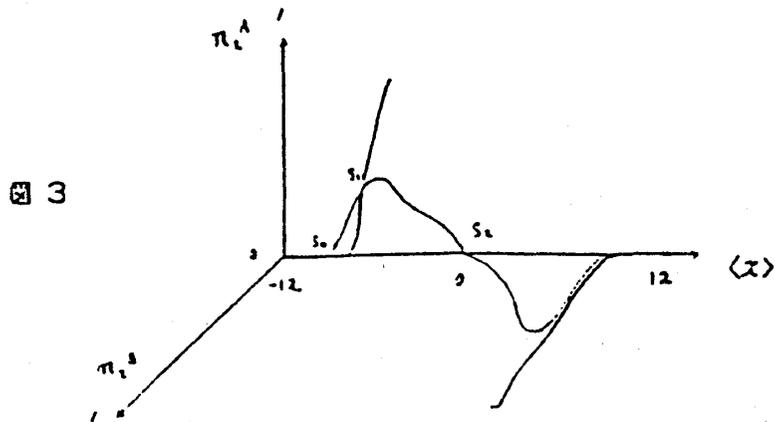


図 1

(ii)  $c_{12}^A = 0.01$  1/s の場合  
 図2に示すように、 $s_0$ と $s_1$ とが重合して、2つの特異点が消滅し $s_2$ 1つだけの構造となる。この場合、定常的な清り運動が生じるのである。



さて、興味深い現象が起きるのは、 $c_{12}^A = 0.0003$  1/s,  $c_{12}^B = 0.01$  1/s すなわちシステムAとBとが同一でない場合である。この場合には、単安定システムが実現する。図3には、システム全体(AとBからなる複合システム)の null cline を示した。



【コンピュータシミュレーション結果】

さて、今までは  $E=0$  の場合について調べてきた。実際のべん毛では、弾性抵抗は有限の値であるので方程式(1)と(2)をCrank-Nicolson法で解くのである。境界条件は、両端でモーメントと内力がゼロという自由端の条件を仮定する。システムは、単安定なので初期条件として両端に同じ程度の滑りを与えることによって、屈曲波を形成させる。

(i)  $E=150 \text{ pN}\mu\text{m}^2$  の場合

図4に示したように、屈曲波同士はぶつかりあって、お互いの不応期の影響で屈曲波は消滅する。これは、通常の trigger wave の性質と同じである。

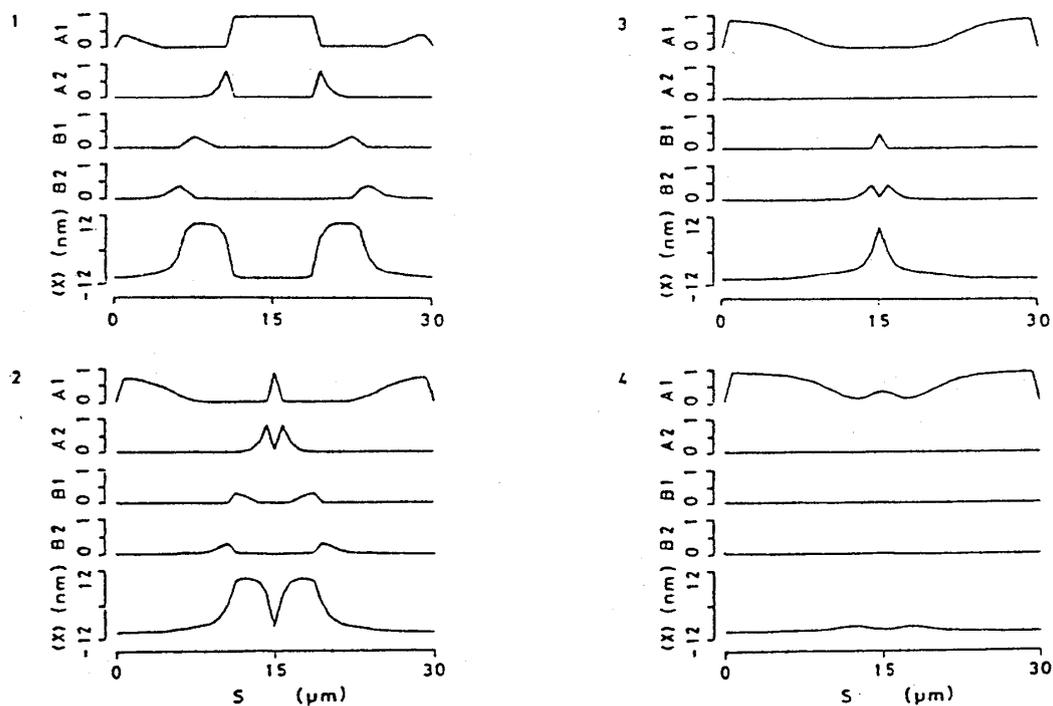


図4  $s$ : べん毛に沿った長さ ( $\mu\text{m}$ )。A1, A2, B1, B2はそれぞれ  $n_1^A, n_2^A, n_1^B, n_2^B$  を示している。図中の番号は、時間経過を示す。

(ii)  $E = 120 \text{ pN}\mu\text{m}^2$  の場合  
 ところが、 $E$  の値がすこし小さくなると、図 5 に示したよう  
 に不応期を飛び越えて、屈曲波が伝播することがわかった。

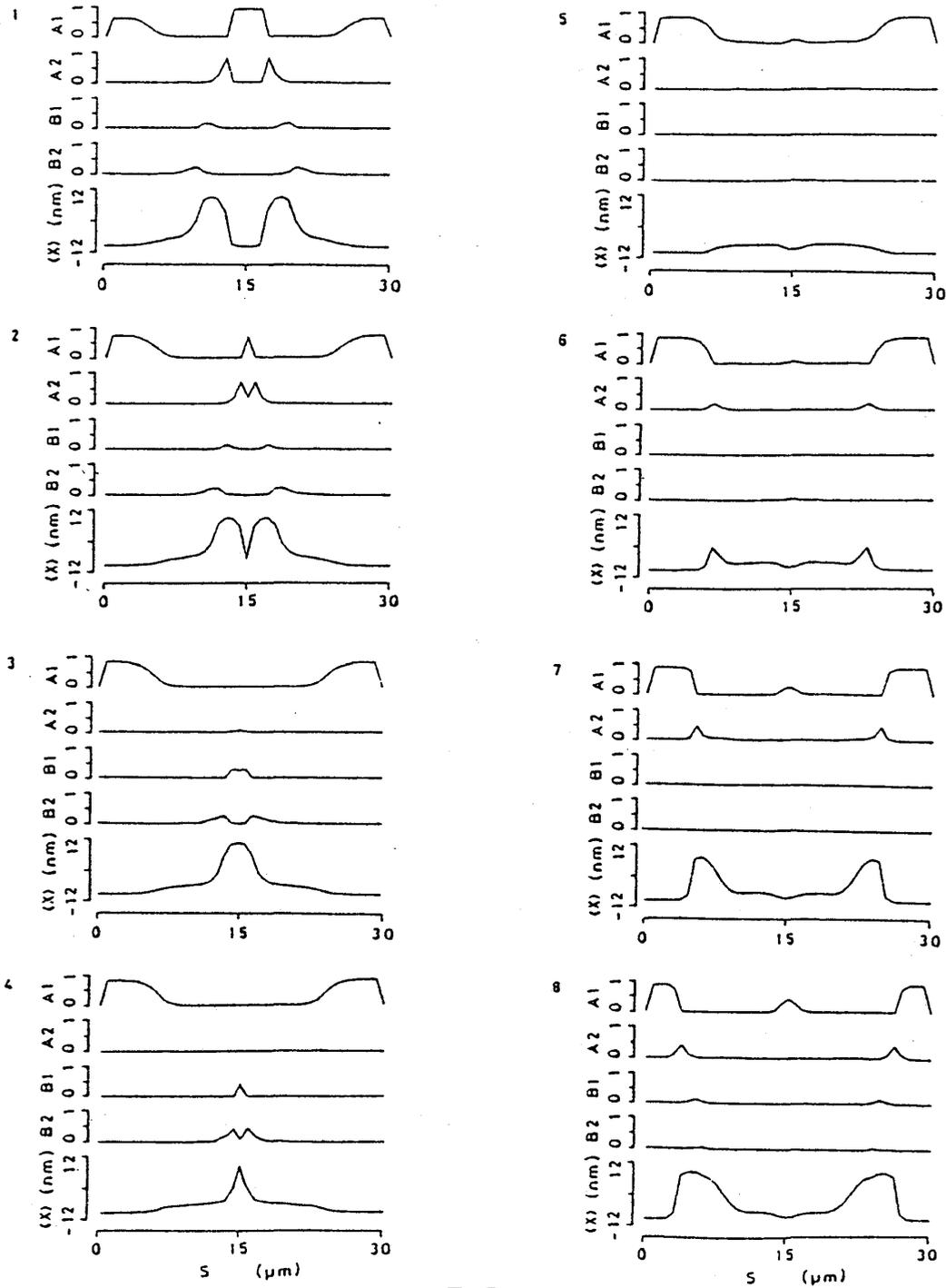


図 5

[ 考察 ]

生化学的実験事実にもとずいて、理論モデルを構築しその性質を調べたところソリトンの屈曲波の伝播現象がコンピューターシミュレーションで予見できた。これは、2つのシステム(AとB)のクロスブリッジの活性化において、switch機構が働いているためと思われる。このようなswitch機構は、運動器官のみならずその他の調節機構にもよく知られている(例えば、アロステリック酵素)。そのようなシステムがネットワークを構成し、代謝調節などをおこなっている場合には、調節のシグナルが消滅することなく伝播することで、生体にとってきわめて有効な制御システムになりうるのではないだろうか。したがって、ソリトンの挙動の可能性が興味深い。

現在までのところ、生体運動システムにおいてはこのようなソリトンの挙動は発見されていないが、いずれ観測されるものと期待している。

[ 参考文献 ]

- 1). M.Murase et al., J.Musc.Res.Cell Motility 5:466 (1984).
- 2). M.Murase & H.Shimizu J.Musc.Res.Cell Motility 6:380 (1985).
- 3). M.Murase & H.Shimizu In Abstracts of International Symposium on Mathematical Biology pp.174-175. (1985).
- 4). M.Murase et al., J.Musc.Res.Cell Motility 7:2-10. (1986).
- 5). M.Murase & H.Shimizu J.Theor.Biol. 119:409-433. (1986).
- 6). 村瀬雅俊・清水博, 遺伝 (裳垂房) 40: No.7 16-24. (1986).
- 7). M.Murase & H.Shimizu Biophys. J. (submitted).
- 8). C.Shingyoji et al., Nature, 265:269-270. (1977).