

二,三の生物学的問題への一次元 Random Walk の適用

早大 理工 永井喜則

一次元 Random Walk の問題は、Random Walk それ自身の問題としては簡単であり、むしろ古い問題と言える。しかし、我々はこの簡単な一次元 Random Walk の理論が生体内で起きている現象の説明手段として十分使えることを知った。我々は次に列挙する問題に一次元 Random Walk の理論を適用してみた。

(1) シナプス部に於ける神経伝達物質の放出に関する問題

(2) ラジオアイソトープ等のラベル物質を使った化学反応系についての問題

a) アクチンフィラメントに於ける ATP 分解活性に伴う遊離ラベル ADP 量の時間的变化の問題

b) ポリペプチドに於けるアイソトープ交換に伴う遊離アイソトープ量の時間的变化の問題

以下、上に述べた問題それぞれに就いて検討してゆく。

(1) シナプスにおける神経伝達物質放出現象への一次元
Random Walk の適用

「シナプス」とは、ニューロン・ニューロン間の情報伝達のために、細胞体から出た軸索の終末が情報伝達す可相手のニューロンの樹状突起または細胞体との間に形成する特定の構造を表わす言葉である。シナプスでの情報伝達は二つの段階に分けることが可能である。ひとつは前シナプス膜で起こる現象で、化学伝達物質を包含したシナプス小胞がシナプス前膜で膜動輸送によって化学伝達物質をシナプス前後膜間の間隙に放出する迄の過程を指す。ふたつめは、このようにして膜間に放出された化学伝達物質が、シナプス後膜に存在する受容器に結合してシナプス後膜に電位変化を惹き起こす現象を指す。我々はひとつめをシナプス前現象、ふたつめをシナプス後現象と呼ぶことにする。我々はシナプス前現象に対して一次元 Random Walk の理論を適用する。シナプス前現象に対して適用する仕方と殆んど同じ仕方でシナプス後現象にも一次元 Random Walk 理論を適用できるがこれは未完成なのでここでは論じない。

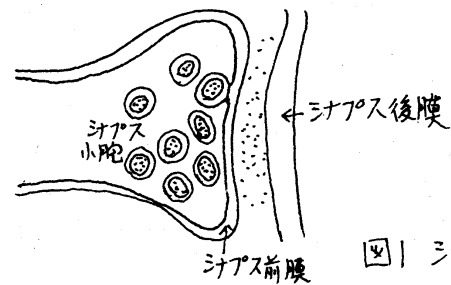
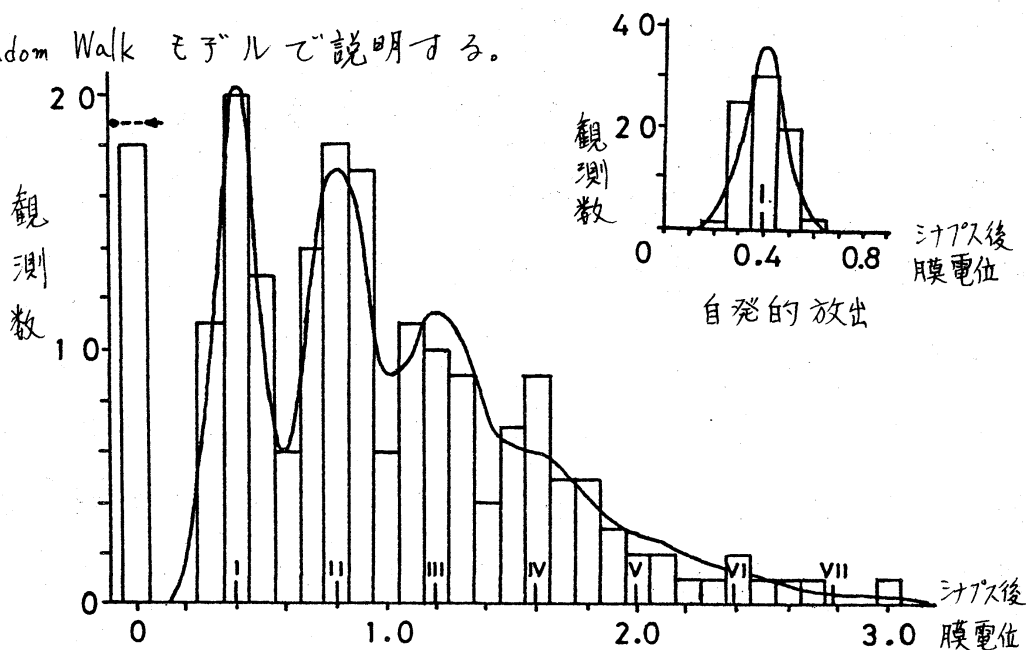


図1 シナプスの模式図

シナプスに於ける電気現象

シナプス前ニューロンに刺激用電極を刺入し、シナプス前ニューロンに脱分極を惹き起こしシナプス後ニューロンの膜電位の変化を見る研究が電気生理学によってなされてきた。その結果ニューロンの生理学で言われる所の伝達物質の量子的放出なる事実が解明された。この量子はシナプス小胞に相当すると考えられている。一つの量子はその中に数千程度の伝達物質を包含している。量子性の説明は数千の伝達物質を含む一つの unit (小胞と考えられる) が前膜に接合して外飲性膜動作用によって放出するという描像によってすることができるのでシナプス前膜に何個のシナプス小胞が同時に接合するかを考えればよい。我々はこの前膜での現象を定性的に Random Walk モデルで説明する。



。一次元 Random Walk のモデル化

既に述べたようにシナプス前部で起こる現象のみを考える。シナプス小胞はブラウン運動をしていると考えてよい。またシナプス小胞はシナプス前膜に接合してその内に含む伝達物質をシナプス間隙の中へ放出する。我々は次の観点に立ってこの現象を一次元 Random Walk の問題に還元する。

1. シナプス小胞は三次元運動をしているが、シナプス前膜への接合を考えるので、前膜方向への運動がシナプス前現象に対して重要な役割を果たしていると考え、前膜方向（一次元）の変位だけを問題とする。
2. 小胞はブラウン運動をしているので、定性的な観点に立てば、離散的時間に順って格子点上を動く Random Walker として振舞うと考えてよい。
3. シナプス前膜への小胞の接合が問題となるので、吸収壁での Walker の吸着確率が求める可1つの量である。
4. 各シナプス小胞は互いに独立に Random Walk をするものとする。

このようにして一次元 Random Walk の問題に還元された問題は各シナプス小胞の動きに就いてである。従って実験結果と比較するには、刺激を加えてからある時間内に同時吸着されるシナプス小胞の個数についての確率分布を求める必要がある。

る。我々は各小胞の素過程についての問題である初吸着確率を最初に求め、次に N 時間内に同時吸着されるシナプス小胞の個数に対する確率分布を求める。

。素過程の問題である初吸着確率を求める。

一般的な議論を行う。

刺激が加わった時、シナプス小胞には外力が働く。この外力は神経インパルスに起因するので、時間依存性がある。これは、Random Walker の各時刻での遷移確率を時間依存性を持たせることによって取り込むことができる。

刺激により前膜にはカルシウムの内向き電流が一過性に短時間流れる。カルシウム濃度によって自発的放出の頻度及びシナプス後電位の大きさが変わるので、カルシウムはシナプス小胞の前膜への吸着に寄与すると考えてよい。従ってカルシウム内向き電流の短時間一過性変化は、シナプス小胞の前膜への吸着の確率の短時間一過性変化を惹き起こすと考えられる。このことから、吸着壁での小胞の吸着確率も時間依存性をもつものとする。以上の考察の許に i 番目のシナプス小胞の初吸着確率 $W_i(N, m_i)$ を求めることにする。ただし、吸着壁は原点にあるとし、 i 番目の小胞は初期位置 m_i から Random Walk をし始めるものとする。

小胞の N 時刻に於ける、吸着壁へ近づく方向への遷移確率

を $p(N)$ 、逆方向への遷移確率を $g(N)$ とする。ただし、 $p(N)+g(N)=1$ が成り立つ。 N 時刻に吸着壁に到達した小胞がその時刻に吸着壁に吸着される確率を $\alpha(N)$ とする。もしその時刻に小胞が吸着されなければ $\beta(N)=1-\alpha(N)$ で反射されるものとする。

$W_i(N, m_i)$ の表現を与える前に必要な初通過確率 $f_{m_i}(N)$ を導入する。これは、 p, g が時間依存性を有する場合には、

$$f_{m_i}(m_i+2k) = \prod_{j=1}^{m_i+2k} p(j) \sum_{i_1=1}^{m_i} \sum_{i_2=i_1+1}^{m_i+2} \cdots \sum_{i_k=i_{k-1}+1}^{m_i+2k-2} \prod_{l=1}^k g(i_l) / p(i_k) \quad (1)$$

と表現されるものである。ここで $N=m_i+2k$ とおいた。この表現から判るように $N-m_i$ が奇数の時には $f_{m_i}(N)=0$ となる。

上に定めた記号を用いて、 $W_i(N, m_i)$ は $N=m_i+2k$ として、

$$W_i(m_i, m_i) = \alpha(m_i) f_{m_i}(m_i) \quad (2)$$

$$W_i(m_i+2k, m_i) = \alpha(m_i+2k) \left\{ f_{m_i}(m_i+2k) + \sum_{k'=1}^k \sum_{j=1}^{k'} R(m_i+2k-2k', m_i+2k; j) \times f_{m_i}(m_i+2k-2k') \right\} \quad (3)$$

と表現される。ここで、

$$R(m_i+2k-2k', m_i+2k; 1) = \bar{\square}(m_i+2k-2k', m_i+2k) \quad (4)$$

$$R(m_i+2k-2k', m_i+2k; 2) = \sum_{j=k-k'+1}^{k-1} \bar{\square}(m_i+2k-2k', m_i+2j) \bar{\square}(m_i+2j, m_i+2k) \quad (5)$$

$$R(m_i+2k-2k', m_i+2k; j) = \sum_{j_1=k-k'+1}^{k-j+1} \sum_{j_2=j_1+1}^{k-j+2} \cdots \sum_{j_{j-1}=j_{j-2}+1}^{k-1} \bar{\square}(m_i+2k-2k', m_i+2j_1) \times \bar{\square}(m_i+2j_1, m_i+2j_2) \times \cdots \times \bar{\square}(m_i+2j_{j-2}, m_i+2j_{j-1}) \bar{\square}(m_i+2j_{j-1}, m_i+2k) \quad (6)$$

更に、

$$\bar{\square}(l, l+2) = \beta(l+1) p(l+2) \quad (7)$$

$$\bar{\square}(l, l+4) = \beta(l+1) g(l+2) p(l+3) p(l+4) \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \zeta(l, l+2z) = & \beta(l+1) g(l+2) \prod_{i=3}^{2z-2} p(l+i) \sum_{j_1=3}^4 \sum_{j_2=j_1+1}^6 \cdots \sum_{j_{z-2}=j_{z-3}+1}^{2z-2} \prod_{s=1}^{z-2} g(l+j_s) / p(l+j_s) \\ & \times p(l+2z-1) p(l+2z) \end{aligned} \quad (9)$$

である。(3)式を再考すると、 $\psi(N, m_i)$ なる量を

$$\psi(m_i, m_i) \equiv f_{m_i}(m_i) \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \psi(m_i+2k, m_i) \equiv & f_{m_i}(m_i+2k) + \sum_{k=1}^k \sum_{j=1}^{k'} R(m_i+2k-2k', m_i+2k; j) \\ & \times f_{m_i}(m_i+2k-2k') \end{aligned} \quad (11)$$

と定義することにより、次の漸化式を得る。

$$\psi(m_i+2k, m_i) = f_{m_i}(m_i+2k) + \sum_{j=0}^{k-1} \zeta(m_i+2j, m_i+2k) \psi(m_i+2j, m_i) \quad (12)$$

この $\psi(m_i+2k, m_i)$ を用いて、 $W_i(m_i+2k, m_i)$ は当然

$$W_i(m_i+2k, m_i) = \alpha(m_i+2k) \psi(m_i+2k, m_i) \quad (13)$$

となる。ここでも $N-m_i$ が奇数ならば、 $W_i(N, m_i) = 0$ である。

・ 同時に吸着される個数に対する確率分布

N 時間に k 個のシナプス小胞が同時吸着される確率を、

$X(k, N)$ で表わすことにする。この確率は、素過程の問題で考

えた初吸着確率 $W_i(N, m_i)$ を用いて、

$$X(k, N) = \sum_{N'=0}^N \sum_{i_1=1}^{n-k+1} \sum_{i_2=i_1+1}^{n-k+2} \cdots \sum_{i_k=i_{k-1}+1}^n \frac{k}{i_1} \frac{W_{i_2}(N', m_{i_2})}{(1-F_{i_2}(N'))} \prod_{j=1}^n (1-F_j(N')) \quad (14)$$

と書き表わせる。ここで

$$F_j(N) \equiv \sum_{N'=0}^N W_j(N', m_j) \quad (15)$$

であり、また小胞は全部で n 個あるものとした。この確率分

布に対する平均 $\langle k \rangle_N$ と分散 σ_N^2 は、

$$\langle k \rangle_N = \sum_{N=0}^N \sum_{i=1}^n \frac{W_i(N', m_i)}{1-F_i(N'-1)} \prod_{j=1}^n (1-F_j(N'-1)) \quad (16)$$

$$\sigma_N^2 = \langle k^2 \rangle_N - (\langle k \rangle_N)^2$$

$$= \sum_{N=0}^N \sum_{i=1}^n \sum_{i'=1}^n \frac{W_i(N, m_i) W_{i'}(N, m_{i'}) (1 - \delta_{ii'})}{(1 - F_i(N-1))(1 - F_{i'}(N-1))} \prod_{j=1}^n (1 - F_j(N-1)) \quad (17)$$

となる。ただし、 $\delta_{ii'}$ は クロネッカーのデルタである。

。 実験結果との比較

最初に自発的伝達物質の放出について考える。

自発的放出は何個の小胞が同時に吸着されようともかまわないので、確率としては吸着されるか否かの事象が問題となる。従って自発的放出の起こる確率は、

$$\sum_{k=1}^n X(N, k) = 1 - \prod_{j=1}^n (1 - F_j(N)) \quad (18)$$

で与えられる。 $N \rightarrow \infty$ の時、 $F_j(N) \ll 1$ としても、小胞の数 n が十分に多ければ (18) 式の右辺第二項は十分小さくなるので、このモデルでは自発的放出が行われる。

次に分布の形について考える。

$W_i(N, m_i)$ が $N = m_i - 1$ と $N = m_i$ の所で急激に変化する時には、 $X(N, k)$ は k についての二項分布となる。このことは、平均量子数が大きい所で、二項分布に従うという事実に対応する。

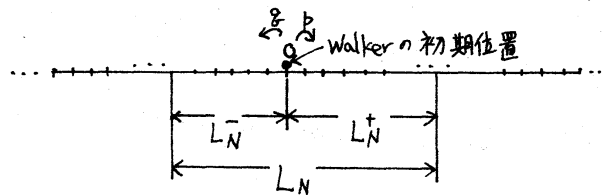
最後に M. Kuno と J. T. Miyahara (J. Physiol. 201 (1969)) の実験結果について考える。

Kuno と Miyahara の実験結果は、我々の観点に立つと、伝達物質放出に寄与する量子数の数の変化が惹き起こす結果とし

て解釈される。この結論は我々の直感に十分訴えるものである。

(2) ラジオアイソトープ等のラベル物質を使った化学反応系に関する問題への一次元 Random Walk の適用

ここで問題となるのは一次元 Random Walker が N 時間に訪ぐれる別個の格子点の平均数である。最初にこの問題を考えることにする。



Walker は初期時刻に
原点から Random Walk を
し始めるものとする。

母関数法を用いて N 時間に Walker が訪ぐれる区別できる格子点の平均数 L_N を求めると、

$$L_N = N - \sum_{r=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} (N-2r+1) \frac{2r C_r}{2r-1} (p q)^r \quad (19)$$

で与えられることが判る。ここで p, q は遷移確率である。

$p \neq q$ の時、(19) 式は漸近形

$$L_N \sim |p-q| N + \frac{1}{|p-q|} - 1 \quad (20)$$

をもつ。 $p=q$ の時には、公式

$$\sum_{r=1}^n \frac{(2r+2m-1)!!}{(2r)!!} = \frac{1}{2m+1} \left\{ \frac{(2n+2m+1)!!}{(2n)!!} - (2m+1)!! \right\}, n \geq m \geq 0 \quad (21)$$

と

$$\sum_{r=m}^n \frac{(2r-2m+1)!!}{(2r+2)!!} = \frac{1}{2m-1} \left\{ \frac{1}{(2m)!!} - \frac{(2n-2m+3)!!}{(2n+2)!!} \right\}, n \geq m \geq 1 \quad (22)$$

を使って、(19) 式を正確に計算することができる。その結果

$$L_N = \frac{2^{[\frac{N}{2}]} C_{[\frac{N}{2}]} }{2^{2[\frac{N}{2}]}} (N + 2[\frac{N}{2}] + 1) - 1 \quad (23)$$

をうる。ただし $[\]$ はガウス記号を意味する。

(23)式に Stirling の公式と $[\frac{N}{2}] \sim \frac{N}{2}$ とを使って、古来求められてきた漸近形

$$L_N \sim \sqrt{8N/\pi} - 1 \quad (24)$$

を導くことができる。

以上の議論から判るように、この場合にも対称な Random Walk は特異的である。逆に言えば、この特異性によって系のもつ対称性を知ることができる。ここでの結果をアクチンフィラメントに於ける ATP 分解活性点の異方的伝播の可能性の有無の検討ならびにポリペプチドに於けるアイソトープ交換の問題に適用する。

- a) アクチンフィラメントに於ける ATP 分解活性に伴う遊離ラベル ADP 量の時間的变化について

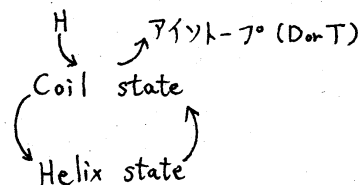
アクチンフィラメントは、G-アクチンモノマーが数珠つなぎに重合し二重螺旋構造を成している。このアクチンフィラメントは高温で ATP 分解活性をもっている。アクチンフィラメント内の ATP 分解活性点が異方的伝播をしている可能性があるので、これを遊離ラベル ADP 量の時間的变化を通して吟味することにする。

アクチンの ATP 分解は、各モノマーに結合している ADP を溶媒の ATP と交換して ATP を結合し、その ATP をリン酸と ADP とに分解することにより行われる。従って、初期に結合している ADP を総てラベルしておけば、遊離してくるラベル ADP の時間的变化は、アクチンがそれ自身と等モルのリン酸を生成するまでの時間に対しては、先に考えた、Walker が訪づれる区別できる格子点の平均数に等しくなる。この結論を実験結果 (T. Totsuka and S. Hatano, Biochim. Biophys. Acta 1970) に適用してみると、アクチンフィラメントの ATP 分解活性点は 7:3 の割合の異方性を以って伝播している可能性が十分にあるということが判った。

b) ポリペプチドに於けるアイソトープ交換に伴う遊離アイソトープ量の時間的变化の問題

ポリペプチドのつくるヘリックス構造は剛いものではなく、揺れていると考えられる。ポリペプチドの各アミノ酸残基は、コイル状態に於て、それに結合している水素原子を溶媒中の水素イオンと交換する。しかし、ヘリックス構造をつくっている水素原子は容易に溶媒中の水素イオンとは交換しない。

ポリペプチドは低い pH でヘリックス構造をとる。端はコイル状態をとっていると考えられる。ヘリックス部分と



コイル部分との境目はいつも同じ位置にあるのではなく、揺れている。これは特に境目が Random Walk をしていると考えてよい根拠となる。境目が動くことによって、アイソトープは遊離されてくる。遊離されるアイソトープ量の時間的变化をみることにより、ポリプロチドのヘリックス構造がどのような過程で崩壊してゆくかを考えることができる。その為に、 L_N を L_N^+ と L_N^- とに分ける。

境目の動きを考えるのであるから、 L_N^+ か L_N^- かのいずれか一方を考えればよい。従って L_N^+ だけを考えることとする。

L_N^+ は、 $p > \frac{1}{2}$ の時、

$$L_N^+ = |p - \frac{1}{2}|N + \frac{1}{2} \left(\frac{1}{|p - \frac{1}{2}|} - 1 + \delta_N \right), \quad (25)$$

$p < \frac{1}{2}$ の時、

$$L_N^+ = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{|p - \frac{1}{2}|} - 1 + \delta_N \right) \quad (26)$$

となる。ただし、 δ_N は $\lim_{N \rightarrow \infty} \delta_N = 0$ となる有限の量である。

ヘリックス構造をとり易い pH 領域では、 $p < \frac{1}{2}$ と考えられるので、(26) 式が遊離アイソトープ量の時間的变化を与えることになる。

実験結果は、アイソトープ交換に関して frozen part 的なものがあることを示しており、これは (26) 式が $N \rightarrow \infty$ で有限であることに定性的に対応している。(25) 式、(26) 式での取扱いは、端を自由端にしているので、Helix 含有率が $N \rightarrow \infty$ で必ず 100% に

なるという困難をもっている。この困難は端を反射壁とすることにより取り除ける。

端が完全反射壁であるとした時、任意の点から出発した Walker の N 時刻に於ける位置に対する確率分布は $N \rightarrow \infty$ で定常となる。(M. Kac Am. Math. Monthly 54 (1947)) この時、実験結果を説明するための ν/g 比が Zimm-Brag 理論を使った時の S 値と殆ど等しい。

以上の事柄をふまえてポリペプチドに於けるアイソトープ交換を考えると、アイソトープ交換はヘリックス部分とコイル部分の境目が揺れ動いていることによって説明される。そして、この境目の動きは、低い pH では、わずかにヘリックス部分が増加する方向に傾いた異方性をもっていると考えられる。これから判るように、ヘリックス構造の崩壊は端から起きると考えられる。従って、ヘリックス構造の形成は崩壊とは同じ議論の上にはのらないと考えられる。則ち、ヘリックス構造の形成と崩壊とは不可逆的な変化と考えられる。