

質量保存の下での反応拡散系のダイナミクス

東京大学大学院総合文化研究科 石原 秀至 (Shuji Ishihara)
Department of Basic Science,
University of Tokyo

§ Introduction

近年、単細胞の運動能に多くの関心が集まっている [1]。進行方向に仮足を延ばし進んで行く様子は哺乳類白血球細胞、繊維芽細胞、細胞性粘菌等多くの細胞腫にみられ、細胞の典型的な移動様式の一つである。注目されている面の一つに極性の形成がある。細胞は自発的、もしくは外界からの刺激に応答して運動の進行方向である頭部と尻部を形成する。多くの場合この極性は形態的に判断できる。この極性は細胞内で様々な分子の局在によって形成される。例えば Rho ファミリータンパクの RhoA、Rac、Cdc42 は細胞骨格の制御を通して細胞の様々な機能に関わっていることが知られているが、細胞極性の形成にも関わっていると考えられている。これらの分子は GTP が結合して膜に局在した活性型と GDP が結合して細胞膜を離れて細胞質中に存在する不活性型の状態をとる。一般論として、外界からのシグナルに応答して引き起こされるような細胞極性の素早い形成過程 ($\sim 1\text{min.}$) は、新たなタンパクの合成や分解などを待たずして、house-keeping で発現しているタンパクの活性化・不活性化を用いた早いタイムスケールで起こる過程だと考えるのは自然であろう (図 1(a))。これらの分子の活性・不活性は、分子間の所謂“複雑な”相互作用によって制御されている。GTPase ファミリーの場合、活性-不活性状態の変換には RhoGEF、RhoGAP が必要であるが、これらの分子のはたらき自体他の分子 (あるいは自分) の活性に依存する。

上のような細胞内分子過程を、分子間の相互作用 (反応) と各分子の細胞内での移動 (拡散) を反応拡散系でモデル化することで細胞極性を説明した理論モデル研究がいくつか報告されている [2, 3, 4]。これらのモデルの多くで細胞の形態変化の効果を無視し、細胞を (2次元) 丸だと近似している。さらに、細胞膜上では拡散が遅く分子濃度の位置依存性が無視できないのに対し、細胞質中では拡散が速く近似的には平均場として扱える。本稿では、細胞膜上での分子濃度を問題とし、細胞質を介した拡散も膜上の速い拡散過程だとみなして 1次元周期条件を想定する (図 1(b))。これらの多くのモデルで、分子局在は一様濃度分布の安定性の破れによって説明されている。それに対して大辻 [5] では Rho ファミリーの相互作用からなる反応拡散系を、特にそ

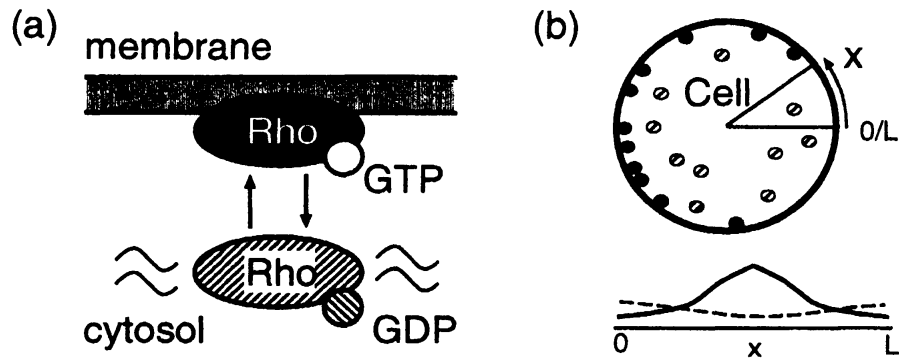


Figure 1: (a) 分子の活性/不活性状態。RhoA 等では、細胞質中では拡散は速い。(b) モデルのジオメトリー。細胞膜上の濃度変化を一次元周期境界で表す。

の遷移過程を調べることで、一様状態の破れだけでは説明しにくい現象を見出した。一様状態からダイナミクスを始めると、はじめにストライプ(分子の膜局在サイト)が多数形成される。しかし、その後ストライプ間に「競合」がおり、消えていくものと生き残るものが現れる。この過程は時間的には対数スケールで遅くなっていくが、最終的に分子の局在が系の大きさによらず一カ所に落ち着く(1-ストライプ解)まで続く。

これらの現象の一般性を理解するため、ある分子が活性-不活性の(あるいは複数の)状態をもち、ダイナミクスがその間の遷移過程のみであるということに注目した(図1(a))。この過程では、分子自体の総量はダイナミクスを通じて保存している。

本稿では、上の性質を満たすもっとも簡単なシステムとして以下のクラスの反応拡散方程式系を考察する。状態 U, V に対してその濃度 u, v が

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - f(u, v) \quad (1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(u, v) \quad (2)$$

に従うとする。この系の特徴は、反応項が u, v についてそれぞれで正負が逆の同じ関数形であることである。長さ L の1次元周期境界系では、明らかに $s = (1/L) \int (u + v) dx$ は保存量であり、初期条件で決定する。

§ Numerical Simulations

反応項 $f(u, v)$ として、[C1] 拡散なしの系では一意的な安定解をもち、[C2] 一様解が不安定であるものを選んだ。式(1,2)の場合、この条件は所謂

基質-消費系にしかあらわれない。そこで U を消費因子、 V を基質因子とよび、 $D_u < D_v$ を仮定しよう。以下、 $f(u, v) = au/(u^2 + b) - v$ 、 $s = 2.0$ を採用したが、条件 [C1, C2] を満たすものであれば以下の結果は殆ど変わらない。

実際のシミュレーション結果を図 2(a) に示す。初期値として一様状態に小さな摂動を与えると、はじめに小さなストライプが多数出現するが (A)、いくつかのストライプは消えていく (B)。このあと準定常状態にとどまるが (C、時間が対数スケールであることに注意)、ストライプが突然消え (D)、最終的には一つの大きなストライプだけが残る (分子の局在は一カ所だけになる)。

このダイナミクスを理解するために、二つのストライプ間の競合過程を調べた。計算機上では、まずシステムサイズ $L/2$ で計算を行って 1 ストライプ定常解を取得し、システムサイズを L にし、 $L/2$ の解の二つのコピーを連結した空間パターンを用意する。これは構成上 (数値誤差を除いて) このシステムの定常解である。これにわずかな摂動を加え、時間発展を観察した (図 2(b))。時間が進むにつれ、片方のストライプが小さくなっていき ($t = 3000$)、ついには消失する ($t = 3500$)。その間の時間変化を、系の左半分の物質量と右半分の物質量の差 $|\Delta s| = (2/L) \left| \int_0^{L/2} (u + v) dx - \int_{L/2}^L (u + v) dx \right|$ で見積もると指数的な成長が見られた (図 2(b))。このことから、ストライプ間の競合過程が後期ダイナミクスを駆動している、という解釈は正当だろう。

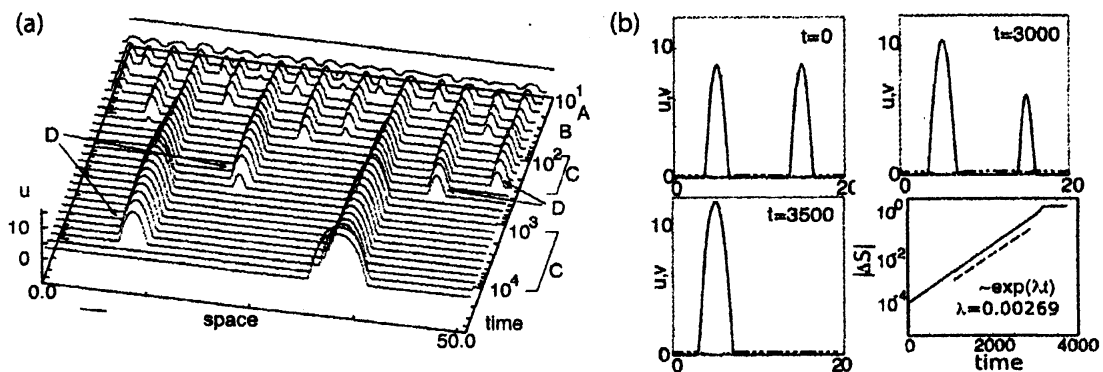


Figure 2: (a) 数値計算結果。パラメータは $a = 1.0$, $b = 0.1$, $D_u = 0.02$, $D_v = 1.0$, $s = 2.0$ 。時間軸が $\log$ スケールでとられていることに注意。左下の線は一様状態でのもっとも不安定性が大きい長さ。(b) 2 ストライプ間の競合過程。ほぼ同じストライプが、時間を経るに従って一つになる。右下パネルは左右の物質量の差 ($|\Delta s(t)|$)。

§ Analysis

① **定常解の性質** はじめに定常解の性質を押さえておく。式 (1,2) の左辺を 0 とおいた x についての方程式を考えると、この解で境界条件を満たすもの

が定常解である。この解を $\vec{w}(x, s) = [u(x, s), v(x, s)]$ とおいた時、保存量 $s = (1/L) \int (u + v) dx$ の存在のため、定常解は s でパラメトライズされる族をなし、その依存性を明らかにするために s を引数の中に入れた。また、二つの式を足すことで、

$$P(s) = D_u u(x, s) + D_v v(x, s) \quad (3)$$

は x によらない量になることがわかる。

②直観的な説明 2個のストライプの競合過程を考察しよう。二つのストライプが、距離 L を離れて並び合っている状態を考える。左 ($0 < x < L$) には $s + \Delta s$ 、右 ($L < x < 2L$) には $s - \Delta s$ の物質質量があり、それぞれのストライプは $\vec{w}(x, s + \Delta s) = [u_L, v_L]$ 、 $\vec{w}(x + L, s - \Delta s) = [u_R, v_R]$ であるとしよう ($\vec{w}$ はシステムサイズ L の系の一山解、 $\Delta s > 0$ とする)。今、拡散による物質の移動は物質の濃度勾配に依存するので、 U については $J_u \sim D_u(u_L - u_R)/L$ 、 V については $J_v \sim D_v(v_L - v_R)/L$ となる。従って、全物質質量については、 $J = J_u + J_v \sim (P(s + \Delta s) - P(s - \Delta s))/L$ の流れが発生する。我々の系では新たに物質が生まれるということがないので、局所的な物質質量の変化はこの流入だけで決まることに注意。もし消費因子 U の基質因子 V からの変換効率 $V \rightarrow U$ が十分に強ければ、 U が大きいほど V が少なくなるという状況が生まれうる。この時、物質質量差 ($2\Delta s$) の勾配と V の勾配が逆転してしまう。 $D_u < D_v$ から移動は主に V によって担われているので、この時物質質量が多い所により多く集まる、ということが起きる ($J < 0$)。一分子で見ると、 V として運ばれ、 U として局在する。この時の s について $J \sim [dP/ds] (2\Delta s/L)$ なので不安定性の条件は

$$dP/ds < 0 \quad (4)$$

となるだろう。 P はシステムとパターンに依存する。この時、一ストライプ間距離 L を横断する典型的な時間は $T \sim |J|^{-1} L$ ほどになる。

$U \rightarrow V$ の変換はどの程度強ければよいのか？不安定条件 $dP/ds < 0$ を一様解について評価すると、条件 [C1, C2] のもとで常に満たされることを示すことができ、ストライプ競合はほぼいつも起こることがわかる。

③不安定方向 定常解 $\vec{w}(x, s)$ 考え、その線形オペレータを $\mathcal{L}_w$ とすると、解の安定性は $\mathcal{L}_w$ のスペクトルで決定する。 $\mathcal{L}_w$ は自明なゼロ固有値関数 $\partial_x \vec{w}$ と $\partial_s \vec{w}$ をもつ。

システムサイズを $2L$ として、対称的な2ストライプ系を考える。この定常解 $\vec{w}_2$ に対して、 $0 < x < L$ の左部分と $L < x < 2L$ の右部分に分けて考えると、システムサイズ L の系の1ストライプ解 $\vec{w}_1$ の連結と考えられる。こ

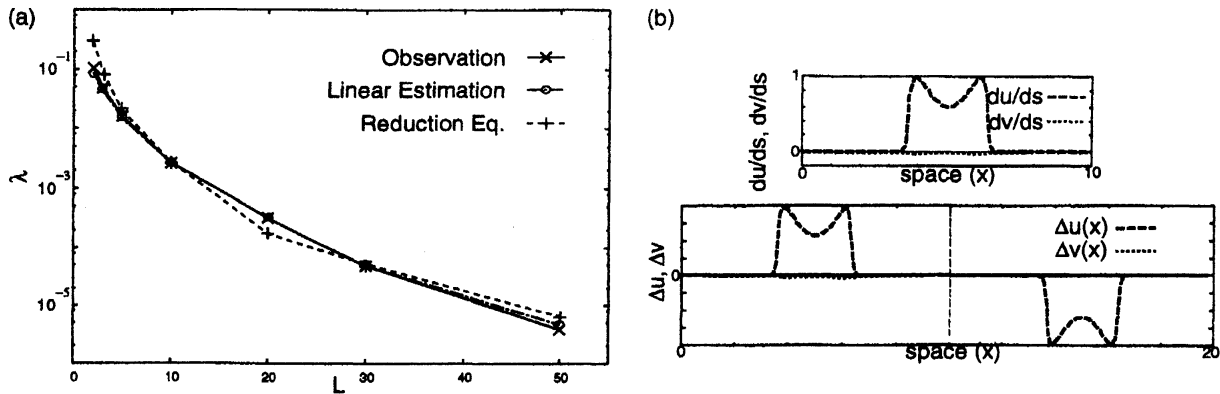


Figure 3: (a) 不安定性指数の L 依存性。数値計算による実測値と理論値 (2 とおり)。 (b) $\partial_s \bar{w}_1(x)$ と $\Delta \bar{w} = \bar{w}(x, t = 300) - \bar{w}(x, t = 200)$ ($L = 10$)。

れを $\bar{w}_2 = \bar{w}_1 \oplus \bar{w}_1$ と表そう。同様にゼロ固有値 $\partial_s \bar{w}_2$ を $\partial_s \bar{w}_1 \oplus \partial_s \bar{w}_1$ と表す。さて、ここで右側部分だけを -1 倍した関数 $\bar{W}_0 = \partial_s \bar{w}_1 \oplus (-\partial_s \bar{w}_1)$ を考えると、これは左右部分の連結部では不連続であるが、連結部以外の殆どの部分で $\partial_s \bar{w}_2$ (の ± 1 倍) に近いので、固有値への寄与は小さいと考えられる。従って、左・右の連結部が連続で、その他では $\bar{W}_0$ に近い関数 $\bar{W}$ があって、その固有値は小さいと期待できる。この時の $\bar{w}$ の時間発展は以下ようになる。

$$\mathcal{L}_{w_2} \bar{W} = \lambda \bar{W} \quad \rightarrow \quad \bar{w}(x, t) = \bar{w}_2(x) + C e^{\lambda t} \bar{W}(x) \quad (5)$$

λ が正の実数ならば右辺は ($C > 0$ として) 左ストライプの成長、右ストライプの減衰を示すので、数値計算の振る舞いを説明できそうである。実際に、計算機上で $\partial_s \bar{w}_1$ と、2 ストライプに摂動を加えた系の時間発展で、2 点の時刻での差をみたもの $[\Delta u, \Delta v]$ を見ると非常に近い形をしている (図 3(b))。

また、 $\bar{W}$ は $\bar{W}_0$ に、 λ は 0 に近いことを用いれば摂動論的に λ を見積もることができる [6]。詳細は省くが、結果は計算機状で実測したものと良い一致を示した (図 3(a))。

④ **縮約方程式** $\bar{w} = [u, v]$ の後期過程を、ゼロ固有値方向の中心多様体の上のダイナミクスで記述する。 $\bar{w}(x, t) = \bar{w}(x - \phi(X, T), S(X, T)) + \bar{\rho}(\phi, S, \phi_X, S_X, \dots)$ 。として、ここで (X, T) はそれぞれ系の長い空間変調、遅い時間スケールを記述するのに導入した。

ここでも導出の詳細は省くが、最終的に $S(X, T)$ について閉じた方程式

$$\partial_T S = \partial_X P_s \partial_X S + \partial_X^2 \left[\Gamma(S) \partial_X P_s \partial_X S - \Delta(S) \partial_X^2 S - \Theta(S) (\partial_S S)^2 \right] \quad (6)$$

を得る ($P_s \equiv dP/ds$)。ここで $\Gamma(S)$, $\Delta(S)$, $\Theta(S)$ はある S の関数。 ∂_X についての最低次である 2 次の項だけに注目すると、 $\partial_T S = \partial_X (P_s \partial_X S)$ は拡散係数が dP/ds であるような非線形拡散方程式である。この拡散係数が負であれば系は不安定だと考えられるが、この条件は前述の式 (4) である。この式から、2 ストライプの不安定性指数は $\lambda \sim (dP/dS)L^{-2}$ だと見積もることができるが、実際に数値計算による実測と良い一致を示す (図 3(a))。この不安定性はストライプ間距離 L に対して $L^{-2-\nu}$ (ν は dP/ds の効果で、システムに依存) で効くので、ストライプ間どうしの距離が大きくなっていく後期過程では対数的にダイナミクスが遅くなっていくことが理解できる。

多くの偏微分方程式系では、負の拡散係数が現れる際にはより高次の項の効果を考えなくてはならないが、今の場合ダイナミクスが進むにつれて $dP/ds \rightarrow 0$ に近づき、運動そのものが遅くなる。(不安定性を押さえるための) 4 次の以上の項が効いてくるのかどうかは定かではない。

§ Summary

上で見てきた不安定性は実際の細胞内過程に影響しうるだろうか？直観的な説明からもわかるように、この過程の律速は V の形態での細胞内での拡散過程である。したがって、不安定性の逆数で決まる典型的な時間は T は $T \sim D_v^{-1} L^2$ である。典型的な細胞の大きさとして $\sim 10\mu\text{m}$ 、タンパクの拡散係数として $10\mu\text{m}^2/\text{sec}$ を採用すれば、 $T \sim 10\text{sec.}$ となり、実際の極性形成過程と近いオーダーとなる。この時間スケールでタンパクの合成・分解を無視したということも正当化出来よう。

細胞内での実際の複雑な反応過程が明らかになってきている現在でも、現象の奥にある条件や仕組みを明らかにすることは、生物学的にも数理としても重要であろう。多々やり残されていることがあるが、将来の課題としたい。

謝辞 共同研究者の方々に感謝します。特に本研究では、東京大学医学研究科の大辻幹哉さんとの議論が主要な役割を果たしました [5, 6]。

References

- [1] D. Bray, *Cell Movement (2nd ed.)* New York: Garland Pub. (2001)
- [2] H. Meinhardt J. Cell. Sci. 112: 2867—2874 (1999)
- [3] A. Narang, K. K. Subramanian and D. A. Lauffenburger. Ann. Biomed. Eng. 29: 677—691 (2001)
- [4] K. K. Subramanian and A. Narang. J. Theor. Biol. 231: 49-67 (2004)
- [5] M. Otsuji, S. Ishihara, C. Co, et al. PLoS Comput. Biol. 3: e108 (2007)
- [6] S. Ishihara, M. Otsuji and A. Mochizuki. Phys. Rev. E 75 015203(R) (2007)