

アメーバ運動のシミュレーションによる解析

西村信一郎¹, 笹井理生²

名古屋大学工学研究科計算理工学専攻COE¹

名古屋大学情報科学研究科複雑系科学専攻²

email: shin@sasai.human.nagoya-u.ac.jp

細胞は、生物の単位である。細胞には大きく分けて原核細胞と真核細胞がある。原核細胞は比較的単純で小さいが、真核細胞は複雑で細胞内小器官を持ち、大きく、その体を支えるために細胞骨格を持つ。細胞骨格は、球状タンパク質が繊維状に連なって多量体になったものである。細胞骨格は状況に応じて合成や分解し、それに従って細胞の形が変化する。細胞の体を変形させ、移動する細胞が存在する。この細胞は「アメーバ細胞」と呼ばれる。アメーバ細胞は不定型の細胞で、細胞の一部が「仮足」と呼ばれる形に変形し、進行方向後部を引っ張るようにして運動する。単細胞生物から哺乳類の細胞まで広い種にわたって見られ、進化的に保存されてきたと考えられる。アメーバ細胞の運動には、アクチンと呼ばれる細胞骨格を構成する繊維の一つが関わっている。アクチンは単量体と多量体の両方の形態を取ることができ、多量体の時には直線状に結合して繊維状の物質となる。アメーバ細胞は運動方向の前部でアクチン重合体を合成し、後部で分解して運動する。

この細胞の運動は、機械的な運動だけでなくアクチン繊維の合成という過程が介在するため、あまり早い運動とはいえない。原核細胞である大腸菌がだいたい、 $10\mu\text{m/s}$ 程度であるのに対し、アメーバ細胞は、 $0.1\mu\text{m/s}$ 程度で実に 100 分の 1 程度の速度でしか動けない。あまり効率的な運動とは思えないが、その遺伝子群は何億年も保存されたことを考えると、アメーバ細胞運動の機構はなんらかの進化的優位性を持っていると考えられる。

我々の最終的なゴールは、アメーバ運動の進化的優位性が何であるかを理解することである。その手段として数理的なモデルを構築し、これを解析する。計算時間を大幅に短縮するため、格子モデルを利用する。我々は、六角格子を用いることにする。細胞の体を、連結した格子の集合で表現する。細胞を表現している格子を「細胞質格子」、そうでないものを「空間格子」と呼ぶことにする。細胞質格子のうち、一つでも空間格子と接している場合は、これを「膜格子」と呼ぶ。各々の細胞質格子には、3つの物質の濃度が定義されている：アクチベーター、インヒビター、そしてアクチンフィラメントである。アクチベーターとインヒビターは、それぞれアクチンフィラメントの合成を促進/抑制をおこなう。細胞のダイナミクスを「イベント」を使って定義する。イベントとは、ある一連の操作のことで、複数個定義されてそれぞれ割り振られた確率で呼び出される。我々は以下の4つのイベントを定義した：

(1) キネティクス

細胞質格子をランダムに一つ選ぶ。これを「格子 j 」としておこう。三つの物質、アクチベーター A_j 、インヒビター I_j 、およびアクチンフィラメント F_j の反応を取り扱う。 A_j ,

I_j, F_j がそれぞれ A'_j, I'_j, F'_j になるとすると、その間の関係は以下の式

$$A'_j = A_j + \alpha S_j - k_\alpha A_j \quad (1)$$

$$I'_j = I_j + \beta S_j - k_\beta I_j \quad (2)$$

$$F'_j = F_j + \begin{cases} \gamma - k_f F_j & (\frac{A}{T} > h) \\ -k_f F_j & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (3)$$

ここで、 $\alpha, \beta, k_\alpha, k_\beta, k_f, \gamma, h$ は定数である。また、 S_j は格子 j 付近の細胞外部のシグナルの濃度である。格子 j が膜格子でなければ、当然 0 となる。この式は文献 [1] を参考に考えた。

(2) 拡散

インヒビターのみ細胞内を拡散する。アクチベーターとアクチンフィラメントは拡散しない。細胞格子を一つランダムに選んで、隣接した格子にインターの一部を分配する。格子 j を選んだとき l を隣接した格子を表す添字とする。

$$I'_j = I_j - DI_j \quad (4)$$

$$I'_l = I_l + \frac{DI_j}{n} \quad (5)$$

D は定数で、 n は、格子 j の隣接した格子の数で、最大で 6 である。

(3) アクチンフィラメントによる膜の伸長

実験的知見から、アクチンフィラメントが膜近傍で合成され、その力によって膜が伸長しているという仮説が近年有力である。このイベントはこれを表現している。まず、膜格子を一つ選んで、もしその格子が j のとき、 $F_j > F_{th}$ ならば、隣接する空間格子を膜格子に変え、両方の格子に $F_j/2$ ずつ分配する。隣接する空間格子が複数ある場合は、等確率でランダムに選択する。

(4) 膜の維持

いままでに述べたイベントだけだと、細胞は再現なく大きくなってしまふ。細胞膜を維持するイベントが必要である。細胞の体積 (細胞格子の数) を維持し、膜をできるだけ最小化するルールを導入する。以下の「コストファンクション」を定義する。

$$E = (V - V_0)^2 + cL^2 \quad (6)$$

ここで、 V は細胞の体積、 L は膜格子の数、 V_0 と c は定数である。1/2 の確率で膜格子の追加 / 削除を選ぶ。追加 / 削除後のコストを E' とする。確率 P を以下で定義する。

$$P = \exp\left(-\frac{E' - E}{kT}\right) \quad (7)$$

確率 $P' = 1 - P$ で直前におこなった追加 / 削除をキャンセルするかどうかを決める。(ただし、 $P > 1$ のときには、 $P' = 1$ とする) 削除がキャンセルされなかった場合、格子上の

A, I, F は隣接する格子に足される. 近接する格子が複数ある場合には等確率でランダムに選ばれる.

上記イベントを選択するマスターイベントが存在する. マスターイベントは上記イベントをそれぞれ P_1, P_2, P_3, P_4 ($P_1 + P_2 + P_3 + P_4 = 1$) の確率で選択する.

細胞外のシグナル S_j を線形につまり, $S_j = ay + b$ (ここで y は y 軸の座標, a, b は, 定数) にしたとき, S_j の大きくなる方向に運動した. これは, “chemotaxis” と呼ばれる現象と一致している. また, 細胞運動にはある種の履歴があることが示された. つまり, ある方向に進み出すとその方向を保ち続ける傾向にあることがわかった [2].

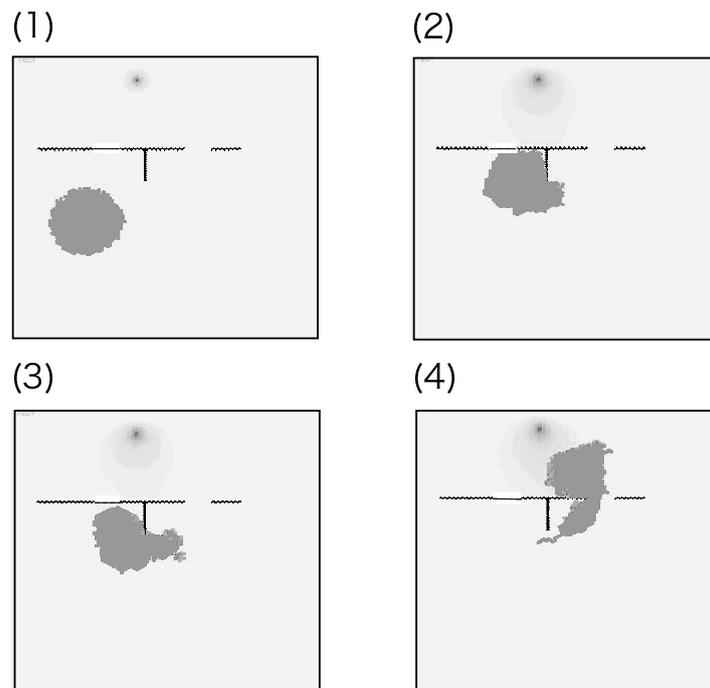


図 1: シミュレーションのスナップショットを時間に従って並べたもの. 灰色の塊が細胞を表す. 各スナップショットの上部に見える淡い灰色はシグナル濃度を示す. 黒く表示されている線は壁で細胞もシグナルも通ることができない. 右に穴が空いており, また左には細胞は通れないがシグナルは透過する部分が細い直線で表示されている.

chemotaxis はシグナル源に行き着くための機構であり, 生体内において重要な機構であることは疑いない. しかし, 細胞の運動が履歴を持つことに生物学的な意味はあるのだろうか? まだ, 明確に理解できたわけではないが, 生体内において重要かもしれないという結論に近づきつつある. 図 1 はシミュレーションの空間に細胞だけでなく, シグナル発生源と障害物としての壁を置いたものである. シグナルは空間格子上を拡散するものとする. 細胞は初め, シグナル源への最短の運動を取ろうとするが, その先にはシグナルだけを透過する壁があるので細胞は通れない. しばらくの間その壁に引き付けられているが, やがて別の経路を探してシグナル源にたどりつくことができる. この現象は以下のように理解できると考えられる. 壁のある方向には運動できないので時間がたてばたつほどその方向以外の方向に行く確率が増える. やがて, シグナル勾配に逆らって運動をすることができる

ようになり, 別の経路を探ることができる.

我々の目的はアメーバ運動の進化的優位性が何であることを理解することだと既に行った. その答えとして, 「さまざまな物理的もしくは化学的障害を避けて, シグナル発生源にたどり着く能力である」という主張をすればよいのではないか, というのが現在の我々のアイデアである.

参考文献

- [1] Levchenko A and Iglesias P. A. Models of eukaryotic gradient sensing: Application to chemotaxis of amoebae and neutrophils. *Biophys. J.*, 82:50–63, 2002.
- [2] Nishimura S. I and Sasai M. Chemotaxis of an eukaryotic cell in complex gradients of chemoattractants. In Sugisaka M and Tanaka H, editors, *Proc. of the Ninth International Symposium on Artificial Life and Robotics*, pages 555–558, 2004.