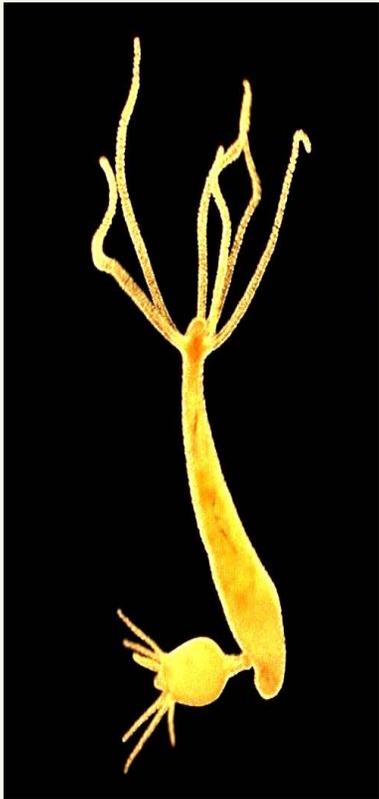


生物の形づくりの数理

改訂版



東北大学大学院理学研究科 数学専攻
高木 泉

宮城県第一女子高等学校 2007年12月6日

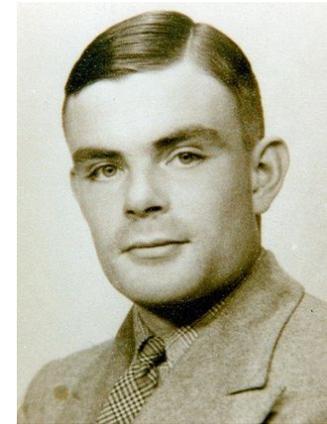
生物の形づくり

基本的問題

- 生物の発生過程においては、殆ど一様な状態にあると思われる受精卵が分裂を繰り返す次第に複雑化し、最後は非常に複雑な構造をもった成体が生まれる。自動的に形がつくられていく仕組みは何か？
 - マトリョーシカ人形(入れ子)
 -
 - 遺伝子

Alan M. Turing

- 形づくりは化学物質の濃度分布のパターン(プレパターン)によって制御される.
- 拡散誘導不安定化:
「拡散率の異なるふたつの化学物質が反応するとき, 空間的に一様な状態が不安定になり得る」
⇒ パターンの自律的形成!
 - 直感に反する予想



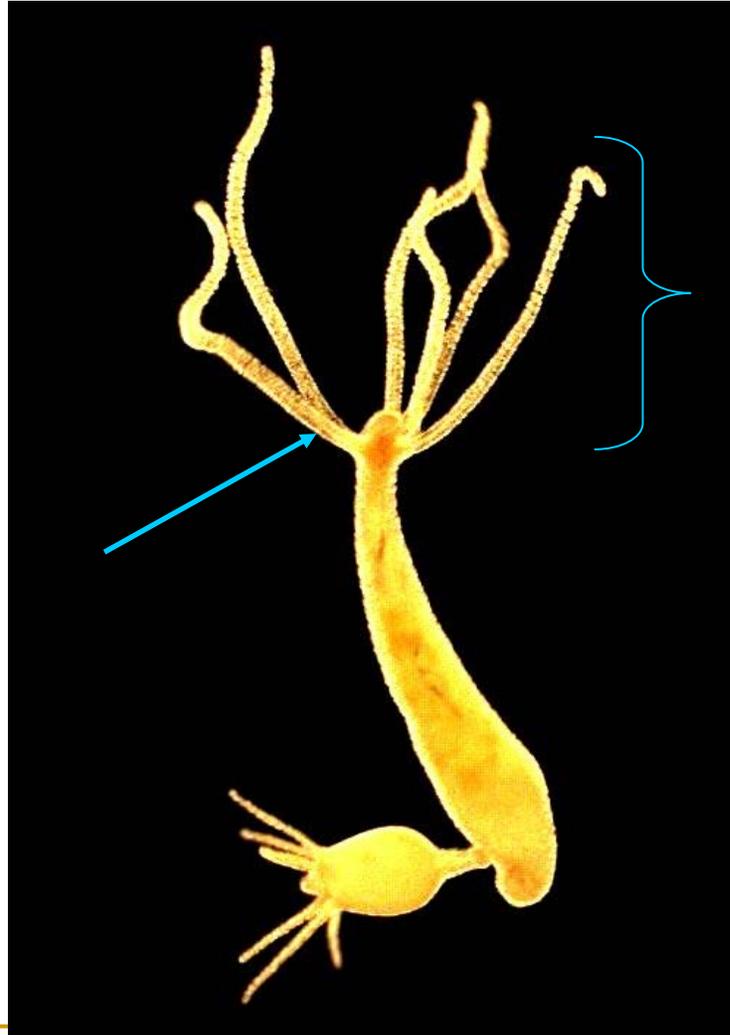
(1912-1954)

Turing “The Chemical Basis of Morphogenesis” (形態形成の科学的基礎)にはヒドラが登場

Hydra is something like a sea-anemone but lives in fresh water and has from about five to ten tentacles. A part of a *Hydra* cut off from the rest will rearrange itself so as to form a complete new organism. At one stage of this proceeding the organism has reached the form of a tube open at the head end and closed at the other end. The external diameter is somewhat greater at the head end than over the rest of the tube. The whole still has circular symmetry. At a somewhat later stage the symmetry has gone to the extent that an appropriate stain will bring out a number of patches on the widened head end. These patches arise at the points where the tentacles are subsequently to appear (Child 1941, p. 101 and figure 30). According to morphogen theory it is natural to suppose that reactions, similar to those which were considered in connection with the ring of tissue, take place in the widened head end, leading to a similar breakdown of symmetry. The situation is more complicated than the case of the thin isolated ring, for the portion of the *Hydra* concerned is neither isolated nor very thin. It is not unreasonable to suppose that this head region is the only one in which the chemical conditions are such as to give instability. But substances produced in this region are still free to diffuse through the surrounding region of lesser activity. There is no great difficulty in extending the mathematics to cover this point in particular cases. But if the active region is too wide the system no longer approximates the behaviour of a thin ring and one can no longer expect the tentacles to form a single whorl. This also cannot be considered in detail in the present paper.

ヒドラ

口丘
(hypostome)



触手 (tentacle)

生きた餌を感知すると、
触手上の刺胞細胞から
麻酔物質を出して獲物を
捕らえ、
口丘に運ぶ

アルテミア



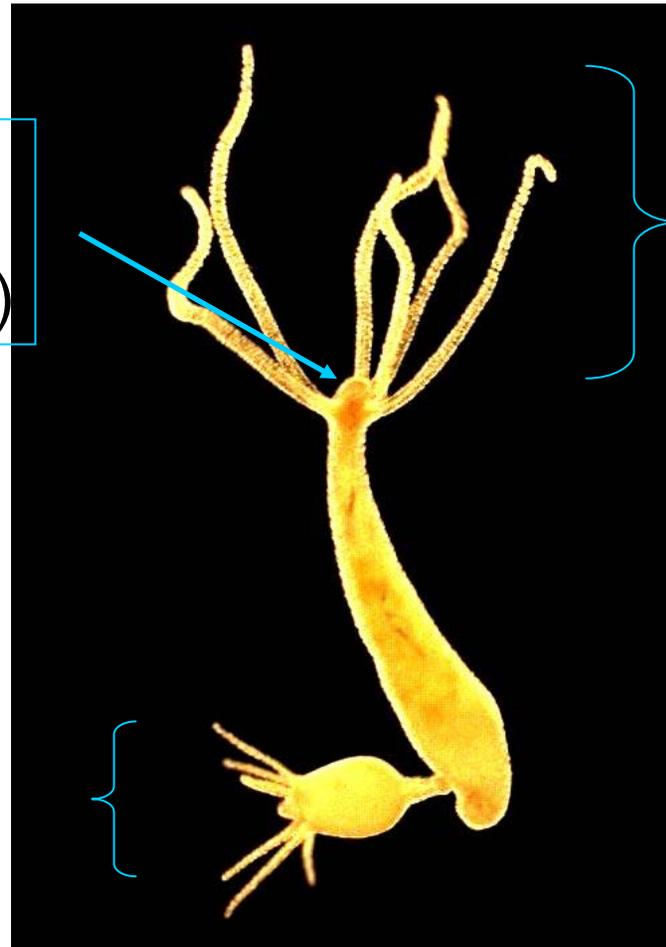
胃域



口丘
(hypostome)

触手
(tentacle)

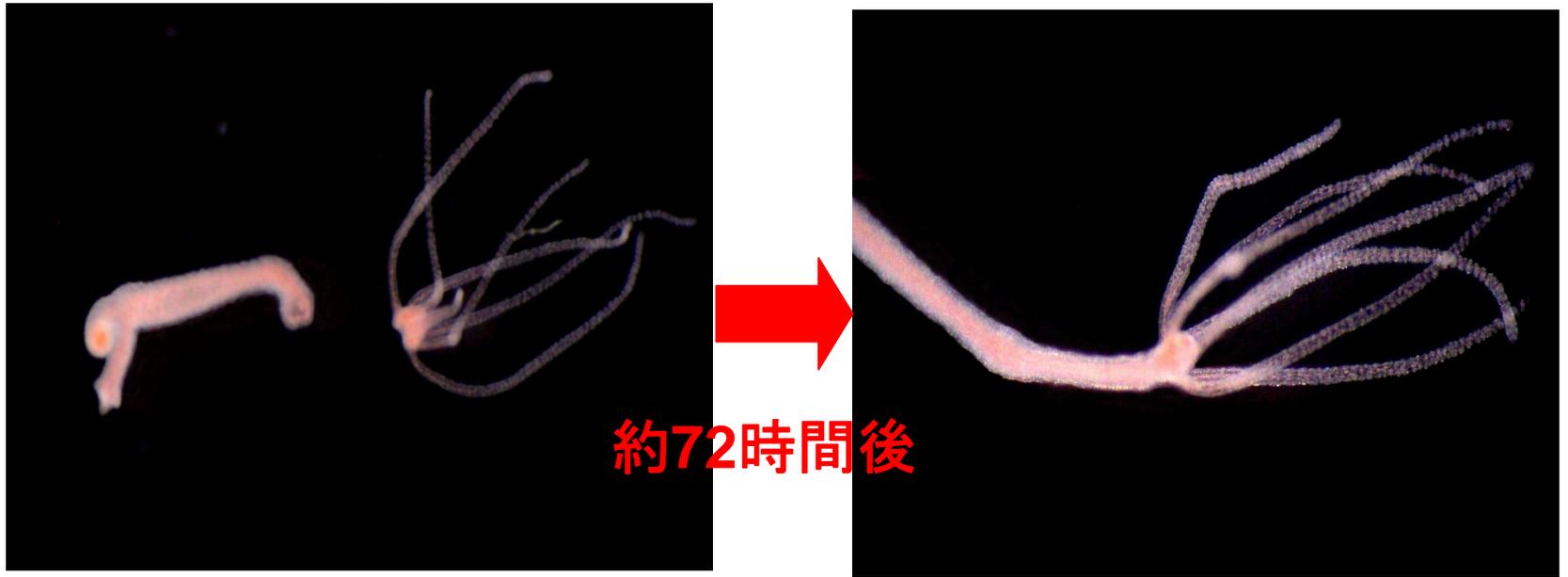
出芽域
(budding zone)



クローンを出芽する。(無性生殖)
出芽した小ヒドラは十分な大きさになると、
離れ、自らも出芽によって増殖する

ヒドラの体の一部を切り取る

すっかり元の姿に再生する



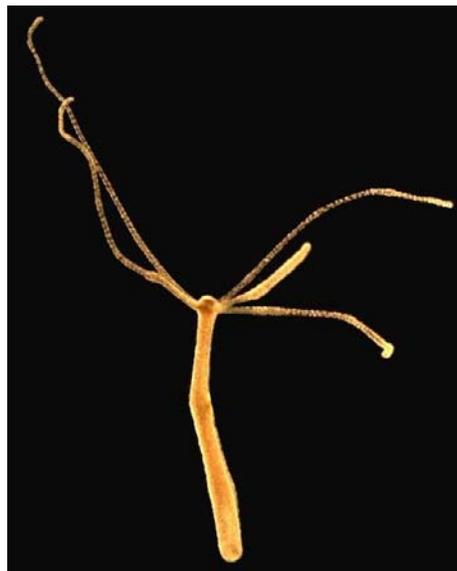
触手単独以外の全ての部域の組織からの再生が可能である！

ヒドラの移植実験



ヒドラの移植実験

組織片が移植された個体



24時間後



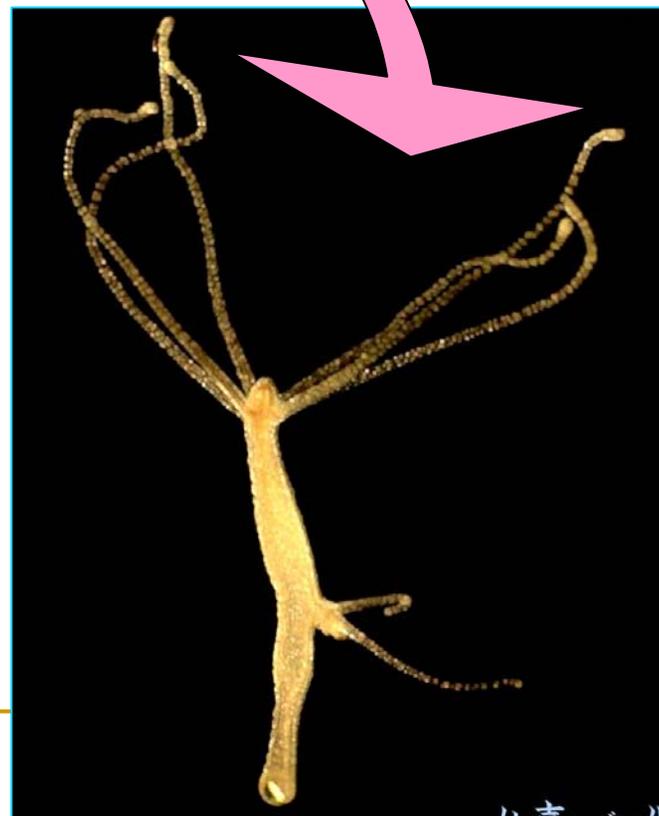
ヒドラの移植実験



24時間後



72時間後



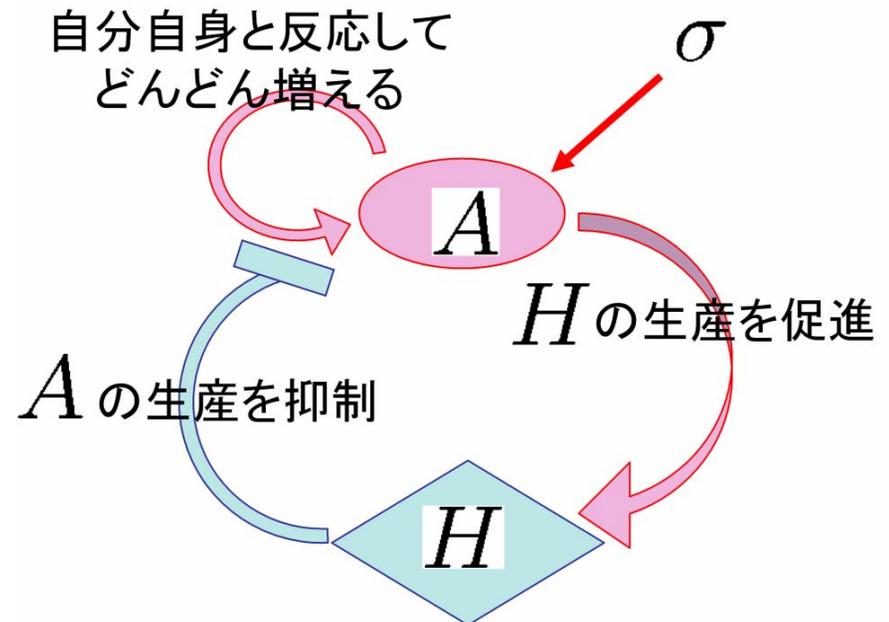
A.Gierer と H. Meinhardt による ヒドラ移植実験のモデル方程式系 (1972)

$A(x,t)$: 活性因子 (activator)

(自己触媒的に増加. 自分自身
と抑制因子を増加させる. ゆっ
くり拡散)

$H(x,t)$: 抑制因子 (inhibitor)

(活性因子の増殖を抑える. 速く
拡散)



活性因子の多いところに頭部が形成される

GiererとMeinhardtの活性因子—抑制因子系の考え方

- 拡散がない状況では
 - 活性因子は自分自身と抑制因子の生産を促進する。
 - 抑制因子は自分自身と活性因子の生産を抑制する。
 - 結果として、両者のバランスがとれて空間的に一様な平衡状態が安定となる。
- 活性因子がゆっくり、抑制因子が速く拡散すると
 - 活性因子がどこかで増えたとき、その影響がゆっくり伝わり、活性因子の多い場所が広がる。
 - 抑制因子は速く散らばって、活性因子が増える場所が広がらないようにする。
 - 結果として、活性因子が多い場所と少ない場所ができる
- 内在的な小さな不均一性(極性)が活性因子が最初に増える場所を誘導する

Gierer-Meinhardt の活性因子—抑制因子系

(一般型)

$$\frac{\partial A}{\partial t} = D_a \Delta A - \mu_a A + \rho_a \left(\frac{c_a A^p}{H^q (1 + \kappa A^p)} + \sigma_0 \right)$$

$$\frac{\partial H}{\partial t} = D_h \Delta H - \mu_h H + \rho_h c_h \frac{A^r}{H^s}$$

$$\frac{\partial A}{\partial \nu} = \frac{\partial H}{\partial \nu} = 0 \quad (x \in \partial\Omega)$$

$$0 < \frac{p-1}{q} < \frac{r}{s+1} \quad (\text{e.g., } (p, q, r, s) = (2, 1, 2, 0))$$

Gierer-Meinhardt の活性因子—抑制因子系

- $D_a, D_h, \mu_a, \mu_h, c_a, c_h$ は正定数.
- 湧出密度 $\rho_a = \rho_a(x), \rho_h = \rho_h(x)$ は浅い勾配をもつ \Leftrightarrow 内在的極性
- κ は飽和効果を表す. (多くのシミュレーションでは $\kappa = 0$ として行われている.)
- 体湧出密度 $\sigma_0(x)$ は非負関数

Gierer-Meinhardt モデル (よく使われる例)

$$\frac{\partial A}{\partial t} = D_a \Delta A - \mu_a A + \rho(x) \frac{A^2}{H} + \sigma_0(x)$$

$$\frac{\partial H}{\partial t} = D_h \Delta H - \mu_h H + \rho'(x) A^2$$

- $\frac{\partial A}{\partial t} = D_a \Delta A$ と $\frac{\partial H}{\partial t} = D_h \Delta H$ はそれぞれ活性因子と抑制因子の拡散を表す. 残りの項が反応を表す.
- $-\mu_a A, -\mu_h H$ はそれぞれ活性因子と抑制因子が (他の分子と反応して) 自己分解することを表す.
- A^2/H は活性因子が自分自身を増やし, 抑制因子が活性因子の増殖を抑えることを表す.

ギーラーとメインハルトのモデル

Kybernetik 12, 30 - 39 (1972)
© by Springer-Verlag 1972

チューリングの考え方に基づいて、
Gierer と Meinhardt は論文“*A
Theory of Biological Pattern
Formation*” (1972) においてヒドラの
移植実験を説明する数理モデルをつ
くり、コンピュータシミュレーションを
行った。

A Theory of Biological Pattern Formation

A. Gierer and H. Meinhardt

Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Tübingen, Germany

Received: September 8, 1972

Abstract

One of the elementary processes in morphogenesis is the formation of a spatial pattern of tissue structures starting from almost homogeneous tissue. It will be shown that relatively simple molecular mechanisms based on auto- and cross-catalysis can account for a primary pattern of morphogens to determine pattern formation of the tissue. The theory is based on short range auto- and cross-catalysis, inhibition, and a distinction between activator and inhibitor concentrations on one hand, and the densities of their sources on the other. While source density is expected to change slowly, e.g. as an effect of cell differentiation, the concentration of activators and inhibitors can change rapidly to establish the primary pattern; this results from auto- and cross-catalytic effects of the sources, spreading by diffusion, or other mechanisms, and degradation.

Employing an approximative equation, a criterion is derived for models, which lead to a striking pattern, starting from an even distribution of morphogens, and assuming a stable source gradient. The polarity of the pattern depends on the direction of the source gradient, but can be rather independent of other features of source distribution. Models are proposed which explain size regulated (constant proportion of the parts of the pattern irrespective of total size), depending on the choice of constants, aperiodic patterns, implying a one-to-one correlation between morphogen concentration and position in the tissue, or nearly periodic patterns can be obtained. The theory can be applied not only to multicellular tissues, but also to autocatalytic differentiation, e.g. of polar cells.

The theory permits various molecular interpretations. One of the simplest models involves bimolecular activation and monomolecular inhibition. Source gradients may be substituted by, or added to, sink gradients, e.g. of degrading enzymes. Inhibitors can be substituted by substances required for, and depleted by activation.

Sources may be either synthesizing systems or particulate structures releasing activators and inhibitors.

Calculations by computer are presented to exemplify the main features of the theory proposed. The theory is applied to quantitative data on Hydra — a suitable one-dimensional model for pattern formation — and is shown to account for activation and inhibition of secondary head formation.

Introduction

The development of an organism is a complex phenomenon involving a set of more elementary processes such as gene regulation, alteration of cell shapes and cell to cell interaction, cell proliferation, growth and cell movement. One of these elementary processes

in embryology and regeneration is the formation of a spatial pattern of tissue structures. Starting from almost homogeneous tissue, different areas develop strikingly different structures. In some cases, their proportions are regulated to be independent of total size. The pattern may be aperiodic or periodic.

The formation of a morphological pattern is generally assumed to result from a primary pattern (Child, 1941; Waddington, 1962) of morphogen concentrations, or other physical parameters varying in space, often called gradients or fields. Several types of theories have been proposed for this primary pattern: A patterned morphogen distribution can result from auto- and cross-catalysis (Turing, 1952). Polar cells may be assumed to pump morphogens in one direction, leading to a graded distribution (Lawrence, 1966). Two periodic events of different wavelengths have been postulated, where the phase difference, which varies in space, is assumed to determine morphogenesis (Goodwin and Cohen, 1969). This paper is concerned with mechanisms of auto- and cross-catalysis which are most closely related to known biochemical processes and cellular properties.

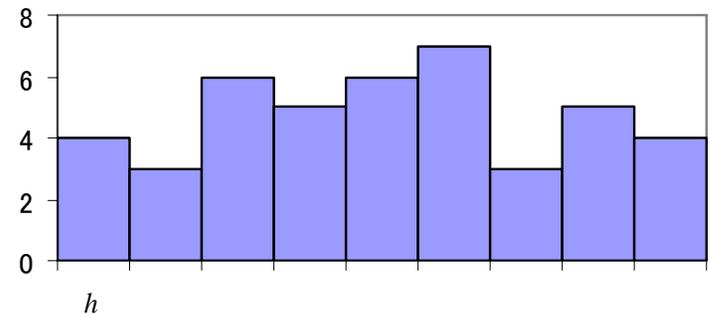
Models of differentiation can be constructed by postulating two substances, with mutual interaction on their respective rates of production (or degradation). Depending on initial conditions, this may lead to different stable states, which may represent states of differentiation (e.g. Delbrück, 1949). Spatial differentiation can be achieved by postulating, in addition, different modes or rates of distribution of these substances in space, e.g. by linear equations employing different diffusion terms as proposed by Turing (1952). However, the solutions of the linear system are generally unstable. Non-linear reaction kinetics, on the other hand, are too general to permit simple and straightforward interpretations in terms of molecular biology unless restrictions are imposed by biological considerations.

These restrictions will be introduced by basing the theory on three postulates suggested by fairly general

拡散とは？

- 粒子がたくさんあるところから少ないところへ移動する現象
- その様子を式で表現すると...

幅 h 奥行き 1 高さ 1 の箱を一行に J 箇並べておき, 1 番目の箱には u_1 箇, 2 番目の箱には u_2 箇, ... , j 番目の箱には u_j 箇の粒子が入っているものとする.



- 隣り合う箱の粒子は, 粒子数の多い箱から少ない箱へ移動する.
- 粒子は粒子数の差に比例する速さで移動する.

拡散とは？

このふたつの規則を仮定すると,

$$j+1 \text{ 番目の箱から } j \text{ 番目の箱に移動する粒子の筒数は } D \frac{u_{j+1} - u_j}{h},$$
$$j-1 \text{ 番目の箱から } j \text{ 番目の箱に移動する粒子の筒数は } D \frac{u_{j-1} - u_j}{h}$$

である. したがって, j 番目の箱に流入する正味の粒子数は

$$\left(D \frac{u_{j+1} - u_j}{h} + D \frac{u_{j-1} - u_j}{h} \right) \cdot \frac{1}{h} = D \frac{u_{j+1} + u_{j-1} - 2u_j}{h^2}$$

である. (拡散率 D を決めるため h で割って平均変化率の変化率を考える.)

実は, 各箱の中の粒子数は時間と共に変化していくから, k 秒ごとにその筒数を測定し, kn 秒後に j 番目の箱の中にある粒子の筒数を $u_{j,n}$ と添え字を二つ付けて表す.

拡散とは？

j 番目の箱の粒子数が単位時間あたりに変化する率は

$$\frac{u_{j,n+1} - u_{j,n}}{k}$$

箱の中の粒子数は隣り合う箱から移動してくる粒子の総数だけ変化するから

$$\frac{u_{j,n+1} - u_{j,n}}{k} = D \frac{u_{j-1,n} + u_{j+1,n} - 2u_{j,n}}{h^2}$$

これを離散拡散方程式とよぶ. 簡単に分かるように

$$u_{j,n+1} = (1 - 2\mu)u_{j,n} + \mu(u_{j+1,n} + u_{j-1,n})$$

ただし, $\mu = \frac{Dk}{h^2}$

拡散とは？

これにより，第 n ステップにおいて， $j = 1, \dots, J$ に対して $u_{j,n}$ の値がすべて分かれば，第 $n + 1$ ステップの値が決まる．

第 0 ステップにおける $u_{j,n}$ の値を

$$u_j^0 \quad (j = 1, \dots, J)$$

と書いて，これを初期値とよぶ．

直ちにわかるように，

- もし，すべての j に対して u_j^0 が同じ値 a ならば， n が何であっても

$$u_{j,n} = a$$

である．

(空間的に一様な初期値からは一様な状態しかおきない)

漸化式

■ 一次漸化式

d, r を定数とする. 漸化式

$$a_{n+1} = ra_n + d \quad (n = 1, 2, \dots)$$

と初期条件 $a_1 = a$ を与えると数列 $\{a_n\}$ は決まる.

$r = 1$ の場合は等差数列だから $a_n = a + (n - 1)d$

$d = 0$ の場合は等比数列だから $a_n = ar^{n-1}$

では, $d \neq 0$ かつ $r \neq 1$ の場合は?

漸化式

工夫： $a_n = b_n + c$ において b_n が等比数列になるように c を決める.

漸化式にこの式を代入すると $b_{n+1} + c = r(b_n + c) + d$,
整理すると

$$b_{n+1} = rb_n + cr - c + d.$$

等比数列を作るためには $c(r - 1) + d = 0$. 仮定 $r \neq 1$ を思い出すと

$$c = \frac{d}{1 - r}.$$

ゆえに

漸化式

$$b_n = b_1 r^{n-1} = (a_1 - c)r^{n-1} = (a - c)r^{n-1}$$

したがって

$$a_n = b_n + c = \left(a - \frac{d}{1-r} \right) r^{n-1} + \frac{d}{1-r}$$

とくに, $a = d/(1-r)$ ならば, すべての $n = 1, 2, 3, \dots$ に対し $a_n = d/(1-r)$ となる. このような値を**固定点**とよぶ.

$-1 < r < 1$ ならば, いかなる初期値から出発する a_n に対しても $a_n \rightarrow d/(1-r)$ ($n \rightarrow \infty$) である. このような固定点は**安定**であると云われる.

漸化式

一方, $r > 1$ または $r \leq -1$ ならば a_n は固定点 $d/(1-r)$ に近づくことはない. $r = -1$ の場合を除いて, むしろどんどん遠ざかっていく.

このようなとき, 固定点 $d/(1-r)$ は不安定であると云われる.

つぎに, k を正定数として, 漸化式

$$b_{n+1} = b_n + kb_n^2$$

で定まる数列 $\{b_n\}$ を考えよう.

漸化式

$b_1 > 0$ とする. $b_2 = b_1(1 + kb_1)$ より

$$b_3 = b_2(1 + kb_2) = b_1(1 + kb_1)[1 + kb_1(1 + kb_1)] > b_1(1 + kb_1)^2.$$

$$b_4 = b_3(1 + kb_3) > b_1(1 + kb_1)^2[1 + kb_1(1 + kb_1)^2] > b_1(1 + kb_1)^3.$$

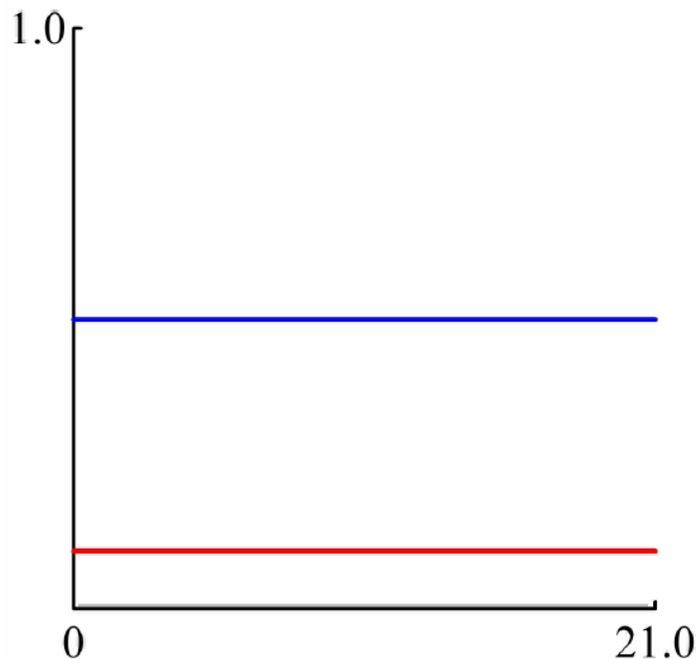
一般に,

$$b_n > b_1(1 + kb_1)^{n-1}.$$

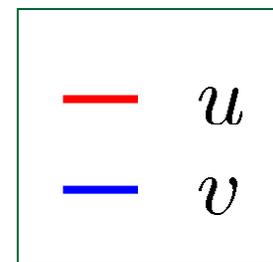
これは b_n の値が限りなく大きくなっていくことを意味する.

MacWilliams Model (1982)

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \varepsilon^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - u + \frac{u^2}{u^2 + v} + \sigma_a(x) & (t > 0, \quad 0 < x < 1) \\ \tau \frac{\partial v}{\partial t} = D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v + \frac{\alpha u^2}{u^2 + \beta} + \sigma_h(x) & (t > 0, \quad 0 < x < 1) \\ \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial v}{\partial x} = 0 & (t \geq 0, \quad x = 0, 1) \end{cases}$$



マックウィリアムズはギーラーとマインハルトのモデルを修正したモデルを使ってより詳しく移植実験と対比した。



数学的研究

- 空間的に均一な状態からでもパターンが形成されるか？
 - 初期値にゆらぎがあればパターンはできる
 - 定常パターンだけとは限らない(振動するパターンなど)
- 空間的不均一性はどのような役割を担っているか？

反応項の動力学 (Ni, Suzuki, T. in JDE 2006)

活性因子の正味自己活性化指数: $\rho_A = \frac{p-1}{r}$

抑制因子の正味交差抑制指数: $\rho_I = \frac{q}{s+1}$

Gierer と Meinhardt の仮定: $\rho_A < \rho_I$

3つのタイプ:

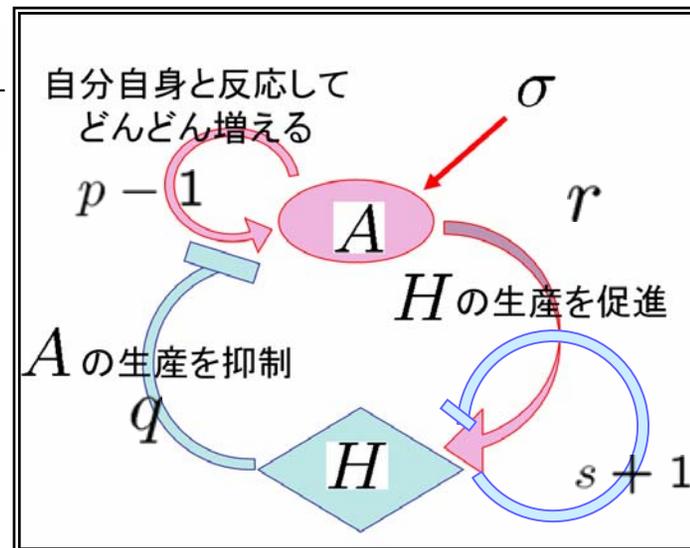
(I) $\rho_A < \rho_I < 1$

(II) $\rho_A \leq 1 \leq \rho_I$

(III) $1 < \rho_A < \rho_I$

シミュレーションでよく使われる

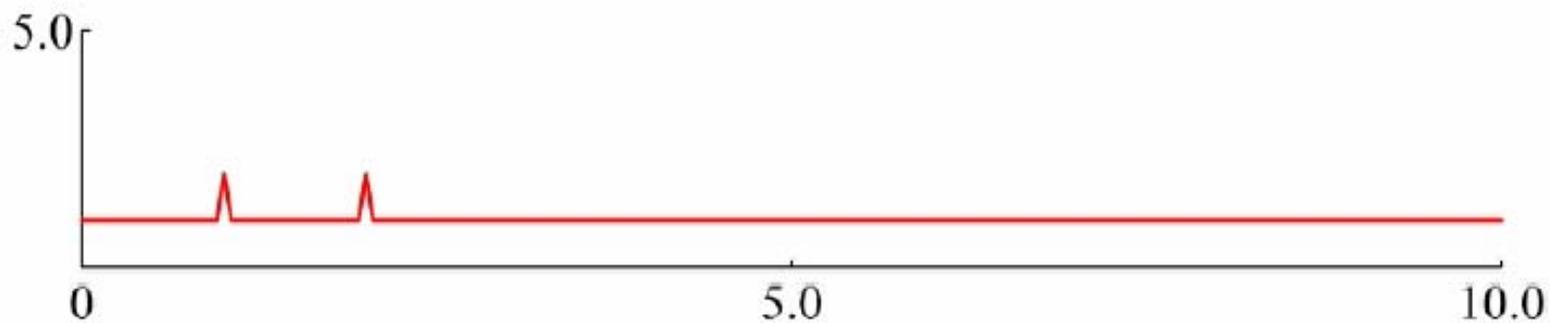
自己活性化が強い



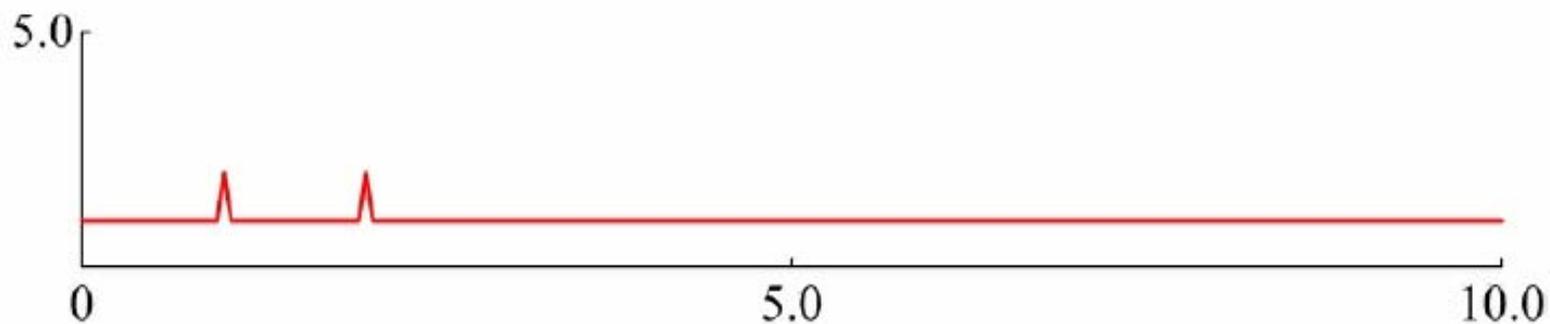
注意: $\rho_A > 1 \geq \rho_I$ は最初から排除されている.

シミュレーション

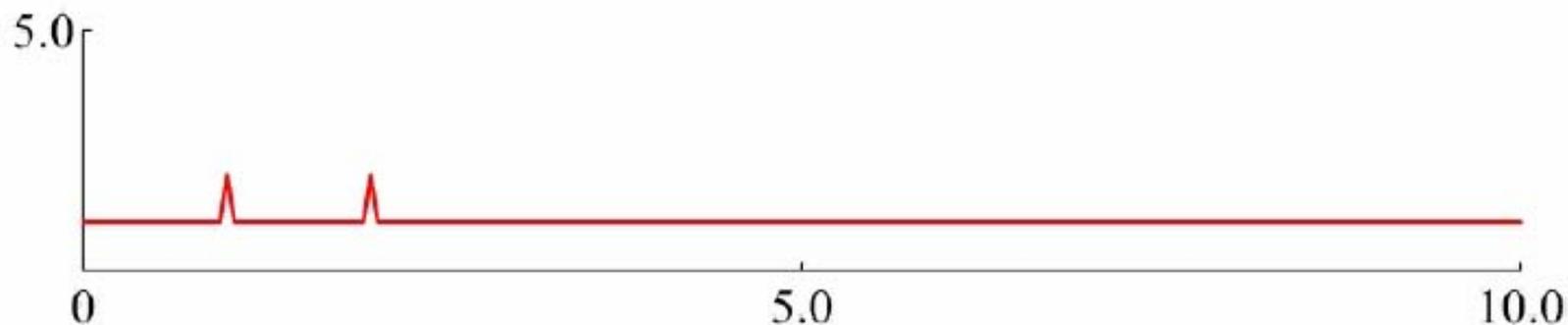
指数 $(p,q,r,s) = (2,4,2,4)$ [上], $(2,1,2,0)$ [下]



(I)



(II)



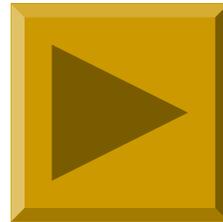
(III)

指数 (p,q,r,s) の選び方によっては...

$\rho_A < 1$ $(p - 1 < r)$ ならば爆発しない

シミュレーション(その3)

- 振動パターン

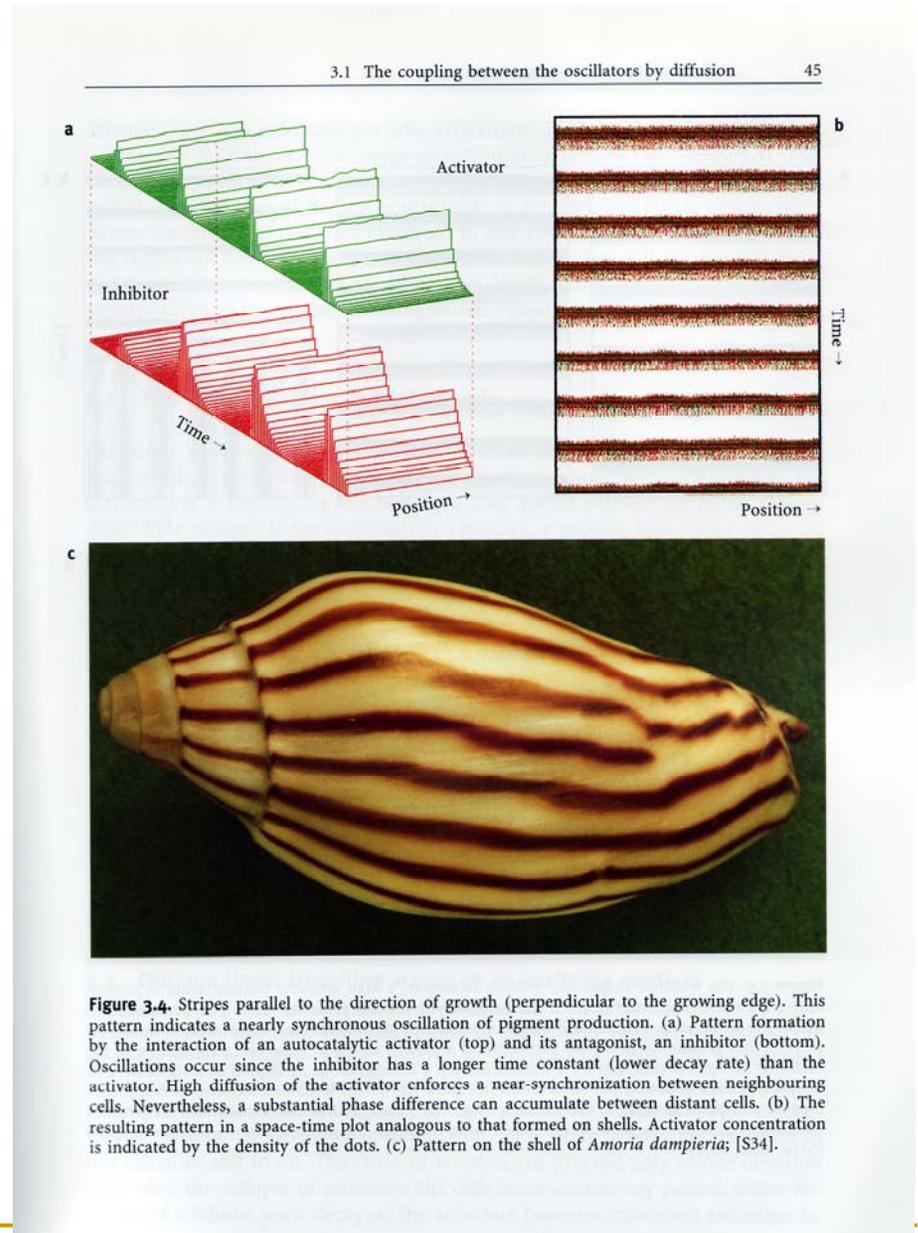


Gierer-Meinhardt モデルの適用例

貝殻の模様

“The Algorithmic Beauty of
Sea Shells”

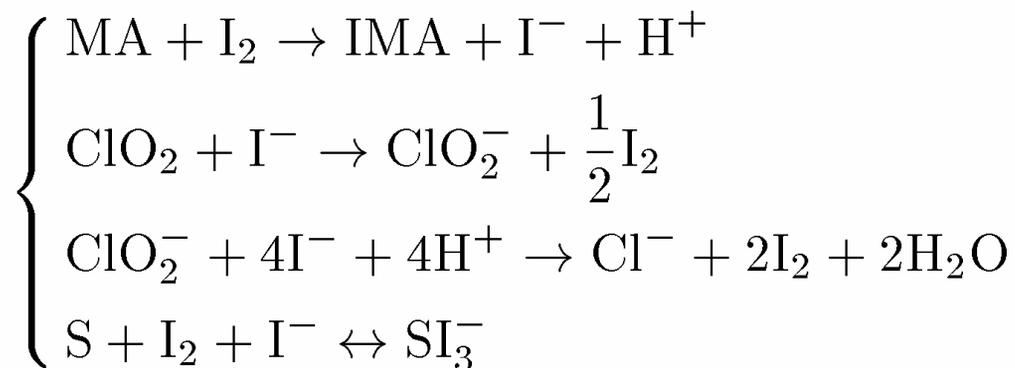
Hans Meinhardt 著 1995年



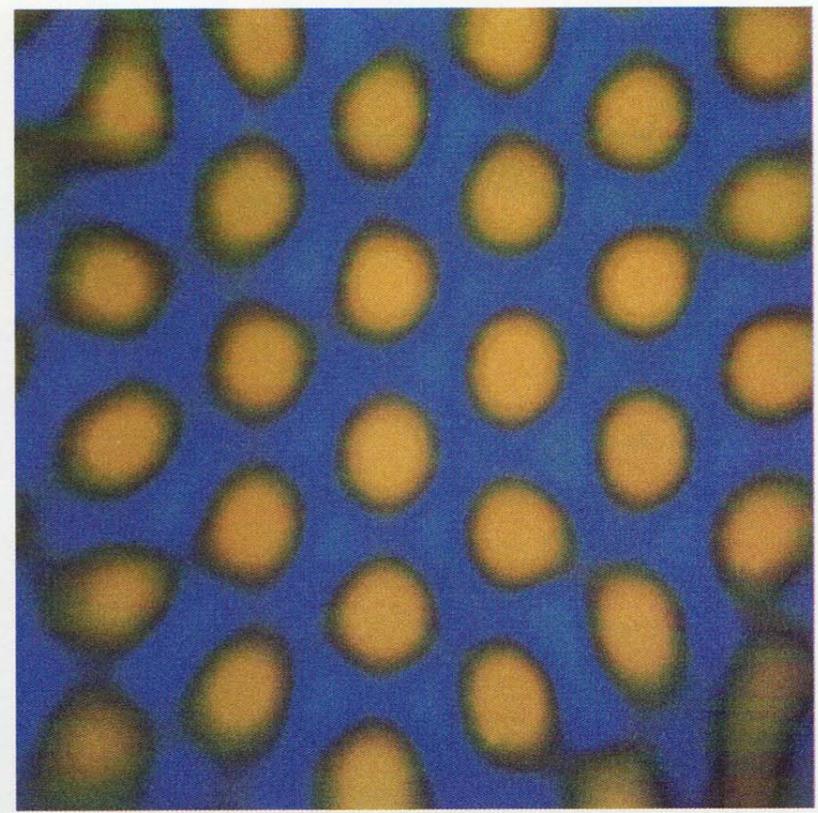
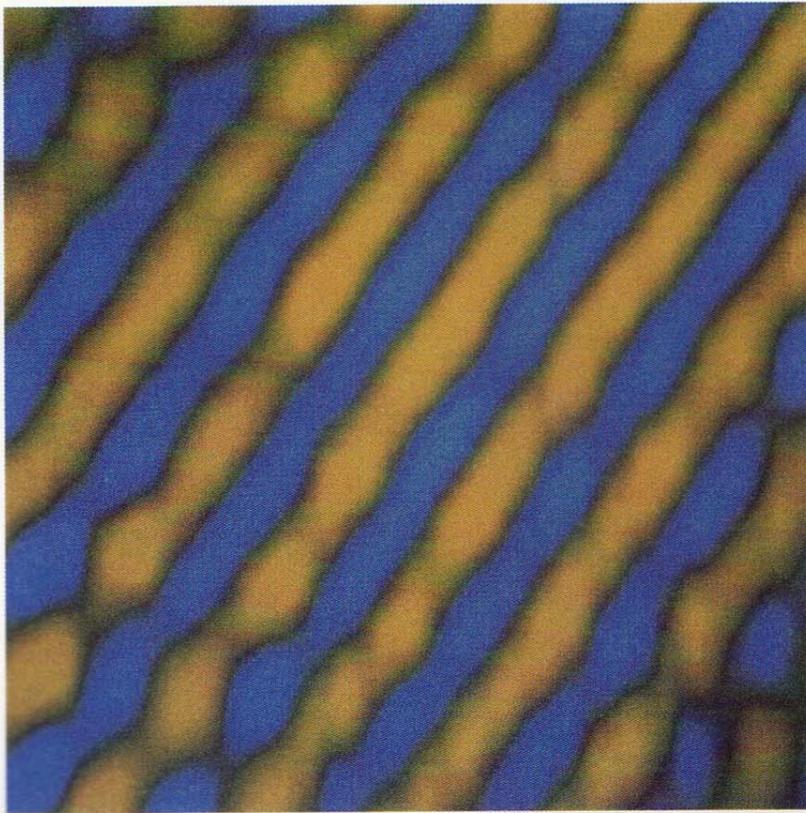
CIMA 反応系

(Turingパターンの実験的検証)

1990年、Castets, Dulos, Boissonade および De Kepper は Chlorite-Iodite-Malonic Acid (亜塩素酸塩-ヨウ素-マロン酸) 反応系において Turing が予想したような定常パターンを見つけた。この反応系には5種類の化学物質が関与するため、その数学的記述は非常に複雑なものになる。



CIMA 反応系のパターン



a

b

シャドウ系 (抑制因子の拡散が無限大)

($D_h \rightarrow +\infty$ とすると $H(x, t) \rightarrow \xi(t) \Rightarrow$)

$$A_t = \varepsilon^2 A_{xx} - A + \rho_a(x) \frac{A^p}{\xi^q} + \sigma_0(x) \quad (0 \leq x \leq \ell, t > 0)$$

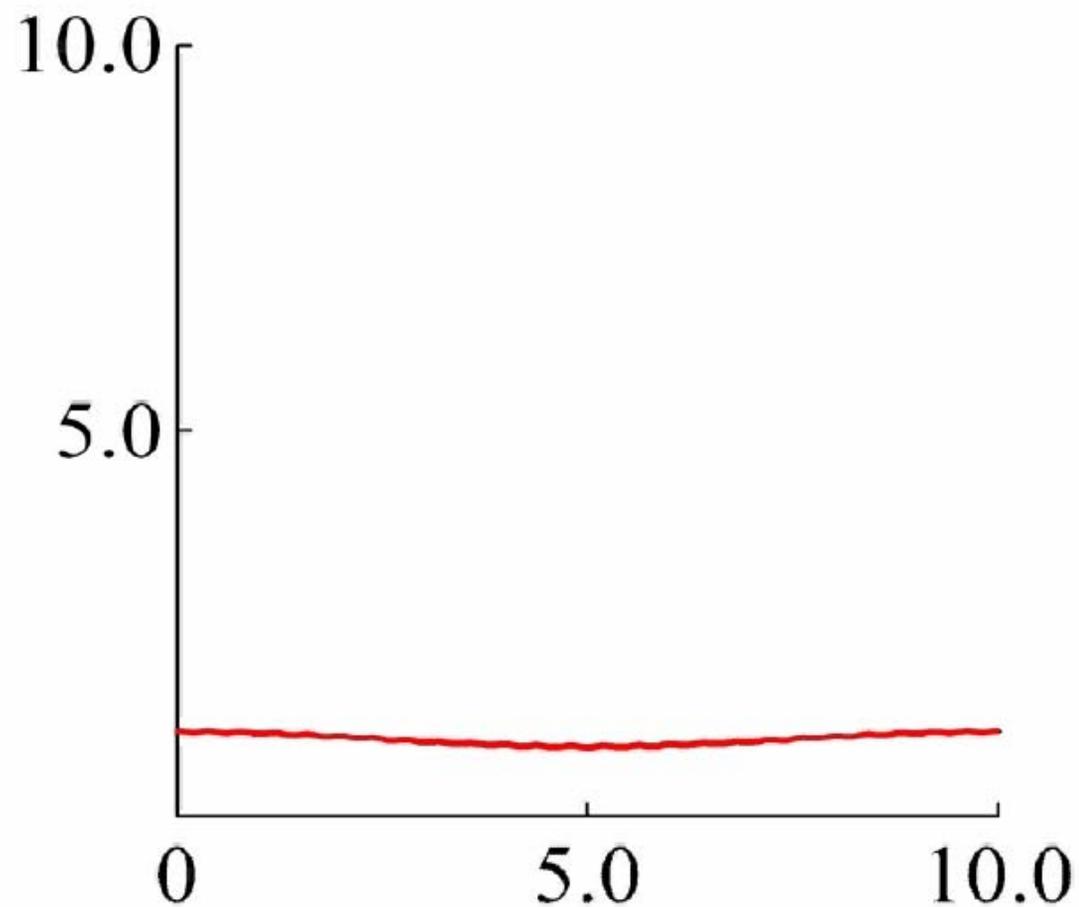
$$\tau \frac{d\xi}{dt} = -\xi + \frac{1}{\ell} \int_0^\ell \rho_h(x) \frac{A^r}{\xi^s} dx$$

$$A_x(0, t) = A_x(\ell, t) = 0 \quad (t > 0)$$

定理1 (基礎生産項 σ_0 の役割)

- $\sigma_0(x) \equiv 0$ の場合
パターンの崩壊が起こり得る.
- $\sigma_0(x) \geq 0, \sigma_0(x) \not\equiv 0$ の場合
 - パターンの崩壊は起こらない.
 - シャドウ系で $\rho_a(x) \equiv 1$ のときには、一番安定な定常解は活性因子が区間の端に集中する。(つまり、 $\sigma_0(x)$ はパターンの形に強い影響を与えない.)

パターンの崩壊



エネルギー

- シヤドウ系はスカラー方程式に近いので, その定常解の複雑さを測る目安として, つぎのエネルギー汎関数を導入すると便利である.

$$J_\varepsilon(u) = \int_0^\ell \left(\frac{1}{2} \{ \varepsilon^2 (u')^2 + u^2 \} - \frac{\rho a(x)}{p+1} u^{p+1} \right) dx$$

- ただし, $u(x) = A(x)/\xi^{q/(p-1)}$ を代入する.
- 定常解の中で最も小さいエネルギーをもつものを最小エネルギーパターンと呼ぶ.

定理2 (不均一な環境でのパターン形成)

$\sigma_0(x) \equiv 0$ と仮定し, 活性因子の拡散係数 ε は十分小さいとする.
シャドウ系の最小エネルギーパターンは

$$1) \quad \max_{0 \leq x \leq \ell} \rho_a(x) > 2^{(p-1)/2} \max\{\rho_a(0), \rho_a(\ell)\}$$

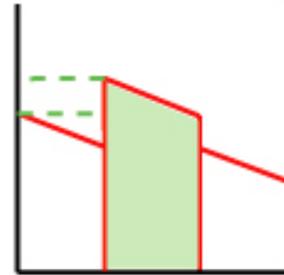
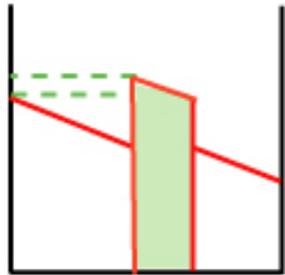
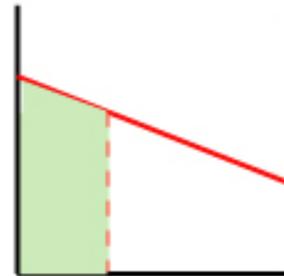
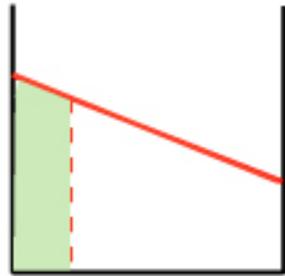
\Rightarrow

区間の内点 ($\rho_a(x)$ の最大点の近傍) に集中する.

$$2) \quad \max_{0 \leq x \leq \ell} \rho_a(x) < 2^{(p-1)/2} \max\{\rho_a(0), \rho_a(\ell)\}$$

\Rightarrow **区間の端点** に集中する.

シャドウ系の最小エネルギーパターンの特徴 (ε は十分小)



内点で最大

端点で最大

Gierer-Meinhardt系 (まとめ)

- 二つの要素
 - Turing の反応誘導不安定化によるパターン形成
 - 系(領域の幾何)に固有の規則的パターン
 - 内在的位置情報 $\rho_a(x)$, $\rho_h(x)$ による位置決め
- 内在的位置情報を反応拡散機構により
 - 平均化しノイズを減らし
 - 増幅する

理論的考察を受けて...

今後の問題

- 模型の精密化？
- 実験の精密化？

頭部, 触手それぞれの活性因子, 抑制因子,
および位置情報を考慮したモデル (Meinhardt 1993)

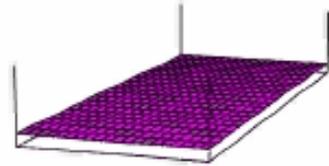
$$\frac{\partial a_H}{\partial t} = D_{a_H} \Delta a_H - \mu_H + \frac{\mu_H \rho (a_H^2 + \rho_{0_H})}{h_H}$$

$$\frac{\partial h_H}{\partial t} = D_{h_H} \Delta h_H - \nu_H h_H + \mu_H \rho a_H^2 + \rho_{1_H}$$

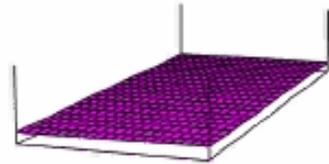
$$\frac{\partial a_T}{\partial t} = D_{a_T} \Delta a_T - \mu_T a_T + \frac{\mu_T \rho (a_T^2 + \rho_{0_T})}{h_T (1 + \kappa a_T^2) (1 + \sigma a_H)}$$

$$\frac{\partial h_T}{\partial t} = D_{h_T} \Delta h_T - \nu_T h_T + \frac{\mu_T \rho (a_T^2 + \rho_{0_T})}{(1 + \kappa a_T^2) (1 + \sigma a_H)} + \rho_{1_T}$$

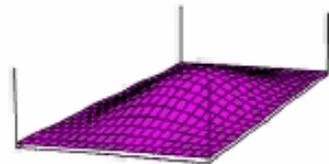
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D_\rho \Delta \rho - \mu_\rho \rho + \mu_\rho a_H + \rho_{0_\rho}$$



口丘

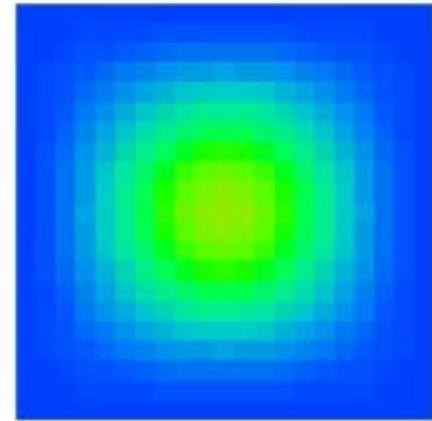
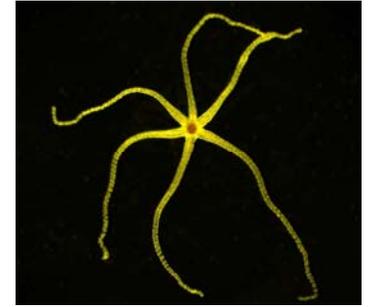
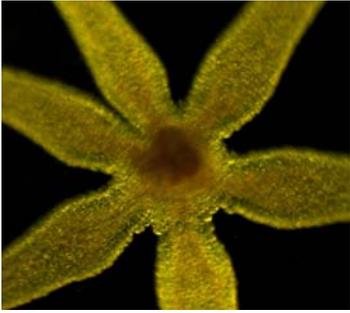


触手



位置
情報

Meinhardtのモデル(1993)



ただいま実験中

- 境界の影響を排除する
 - 区間の端に頭部が形成されやすい
 - 「端」がなくなるとどうなるか
- 環境を均一化する
 - 位置情報因子 $\rho_a(x)$ の誘導能力を測定する

解離細胞再集合体

ヒドラは細胞サイズに分解されても再生することができる！！

1. ヒドラを細胞サイズにまで隔離させたものが溶けた溶液を作る
2. 溶液を遠心分離機にかけて、細胞を再び集める
集まった肉団子のことを解離細胞再集合体という

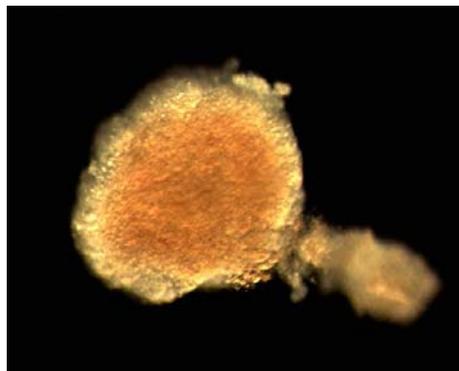
出来たばかりの
解離細胞再集合体



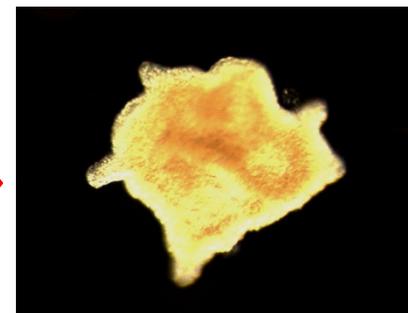
解離細胞再集合体



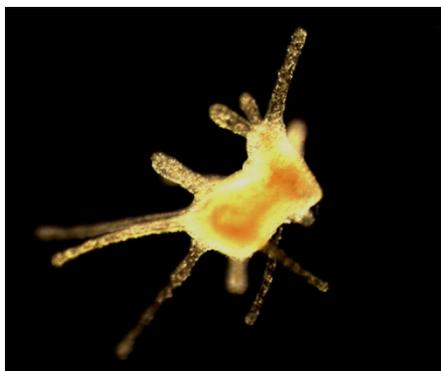
0時間後



24時間後



48~72時間後



5日目



6日目以降

生物の形づくりの数理

謝辞

- 澤田康次先生
- 清水裕(国立遺伝学研究所)
- 仙臺ヒドラ倶楽部:
 - 鈴木香奈子(理学研究科数学専攻)
 - 中山まどか(理学研究科数学専攻)
 - 前田美香(加齢医学研究所分子発生研究分野)
- 加齢医学研究所 分化・発達医学研究部門 分子発生研究分野
- 科学研究費補助金 基盤研究(A)「生物の形づくりを模する微分方程式の解の定性的性質」

蝶の羽の紋様，熱帯魚の縞模様，虎の
縞模様，.....

