

生命知コロキウム

生物における形態形成の 数理モデリング

細胞性粘菌を例にとって

石川顕一

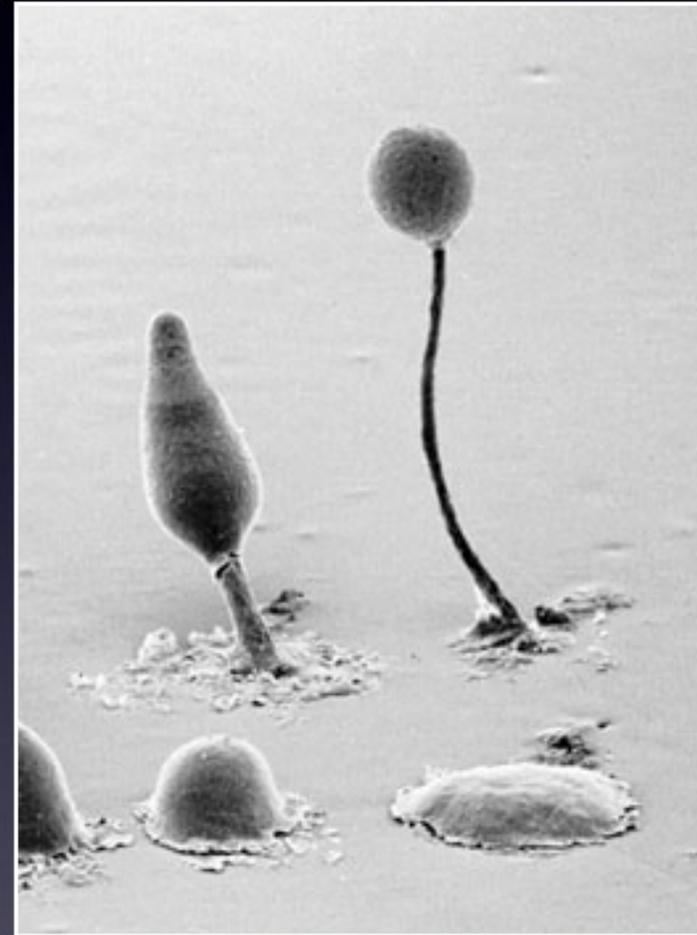
ishiken@n.t.u-tokyo.ac.jp

<http://ishiken.free.fr/english/lecture.html>

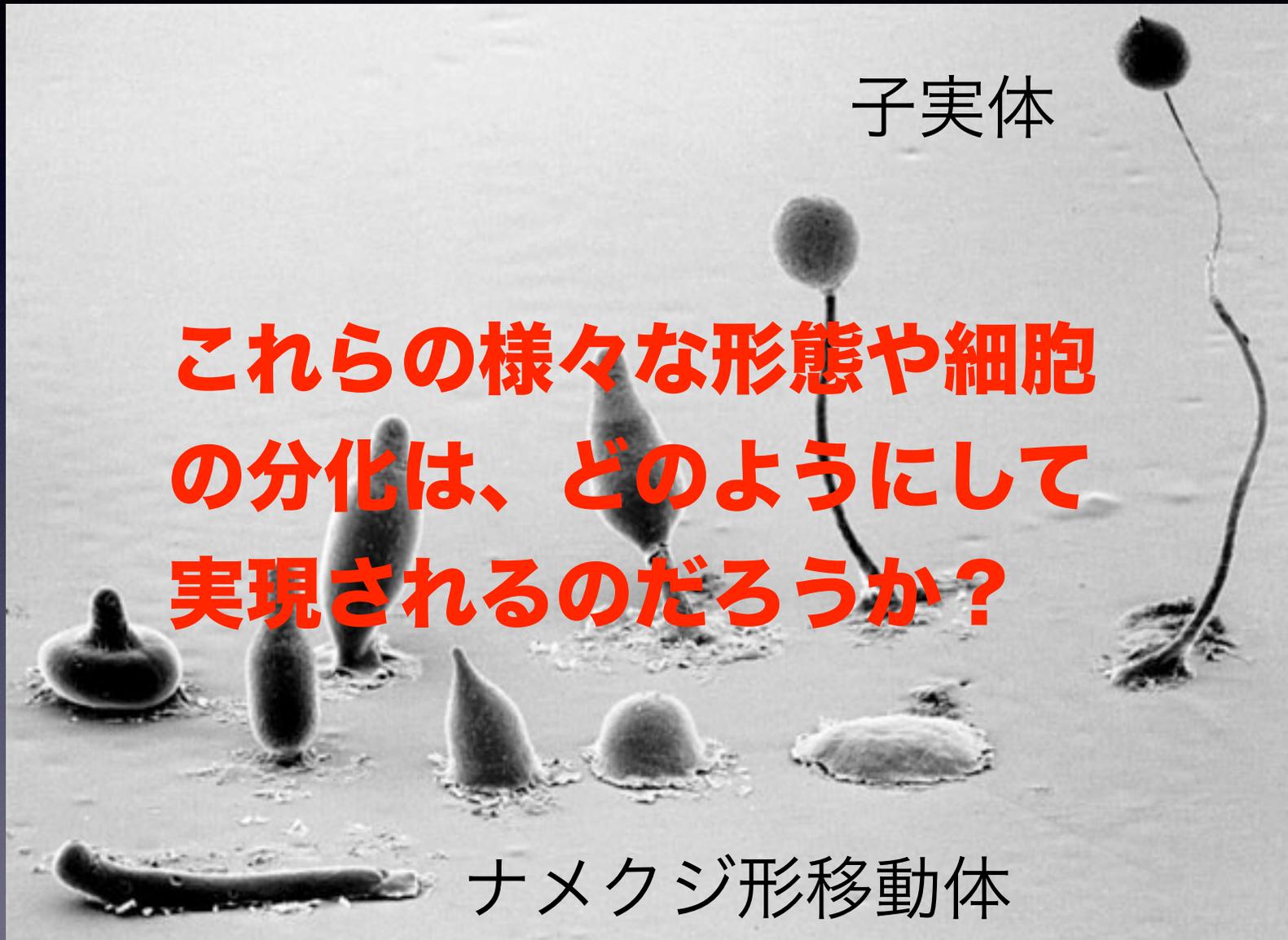
<http://www.atto.t.u-tokyo.ac.jp>

細胞性粘菌

- キイロタマホコリカビ
Dictyostelium Discoideum
- アメーバ状の生活と、
菌類のような子実体
を、その生活環の中に
持っている微生物
- モデル生物：分子生物
学において、普遍的な
生命現象の研究に用い
られる生物



細胞性粘菌の様々な形態



生物の形作りの神秘

- 動物の表皮の模様
- 臓器・器官の形・位置
- ヒトゲノムの情報量は750メガバイト。遺伝子はさらにその1割以下
- わずか数十メガバイトの情報から、どうやって生物の複雑な形は形成される？



先駆者：チューリング

アラン・チューリング 1912～1954

- コンピューターサイエンスの父
- 1952年の論文

「形態形成の化学的基礎」

非生物学的機構



チューリングモデル

自発的に！



チューリングモデル

活性因子(A)

抑制因子(I)

- 活性因子は自己触媒的に増加 (正のフィードバック) : 活性因子は活性因子を作り出す
- 抑制因子は活性因子の増加を抑制
- 活性因子は抑制因子を作り出す

ラテラルインヒビション不安定化 (拡散誘導不安定化)

拡散しにくい活性因子

local activation

拡散しやすい抑制因子

nonlocal inhibition

活性因子↑ → 抑制因子↑

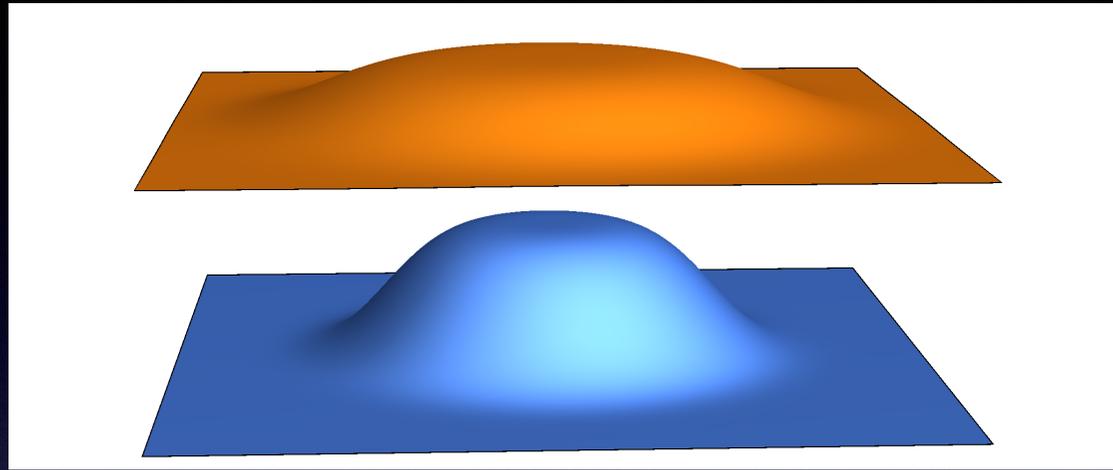


周囲の活性因子の増加をおさえる



活性因子の空間非一様性

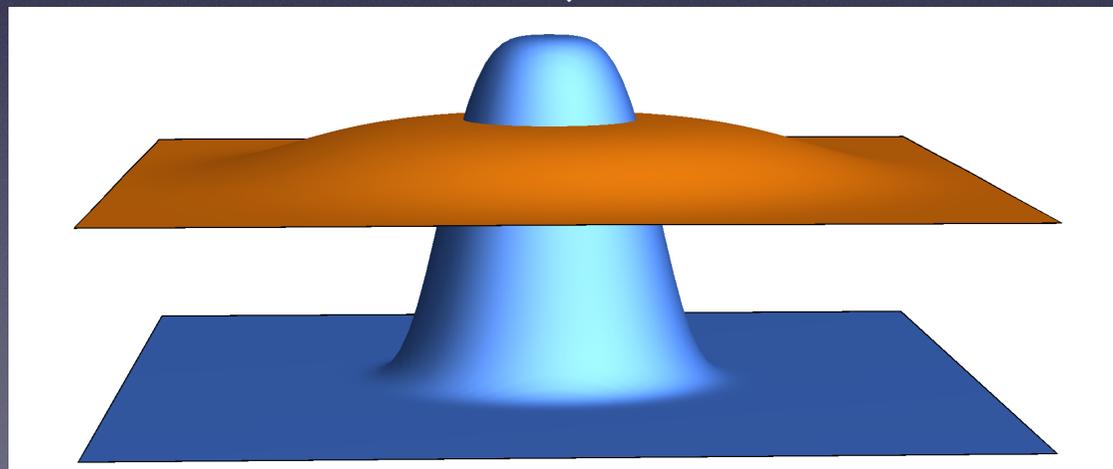
抑制因子
↑
活性因子
↓



拡散が速い

拡散が遅い

抑制因子
↑
活性因子
↓

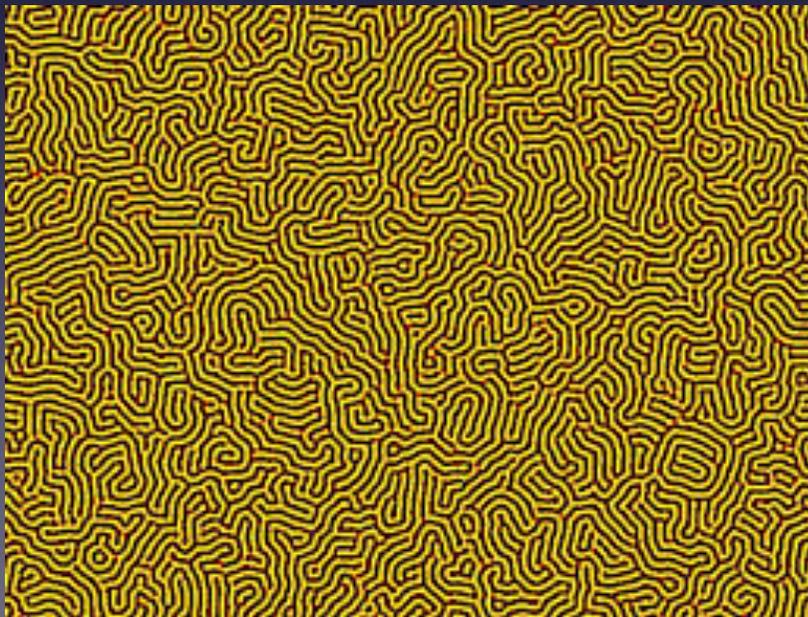


拡散が速い

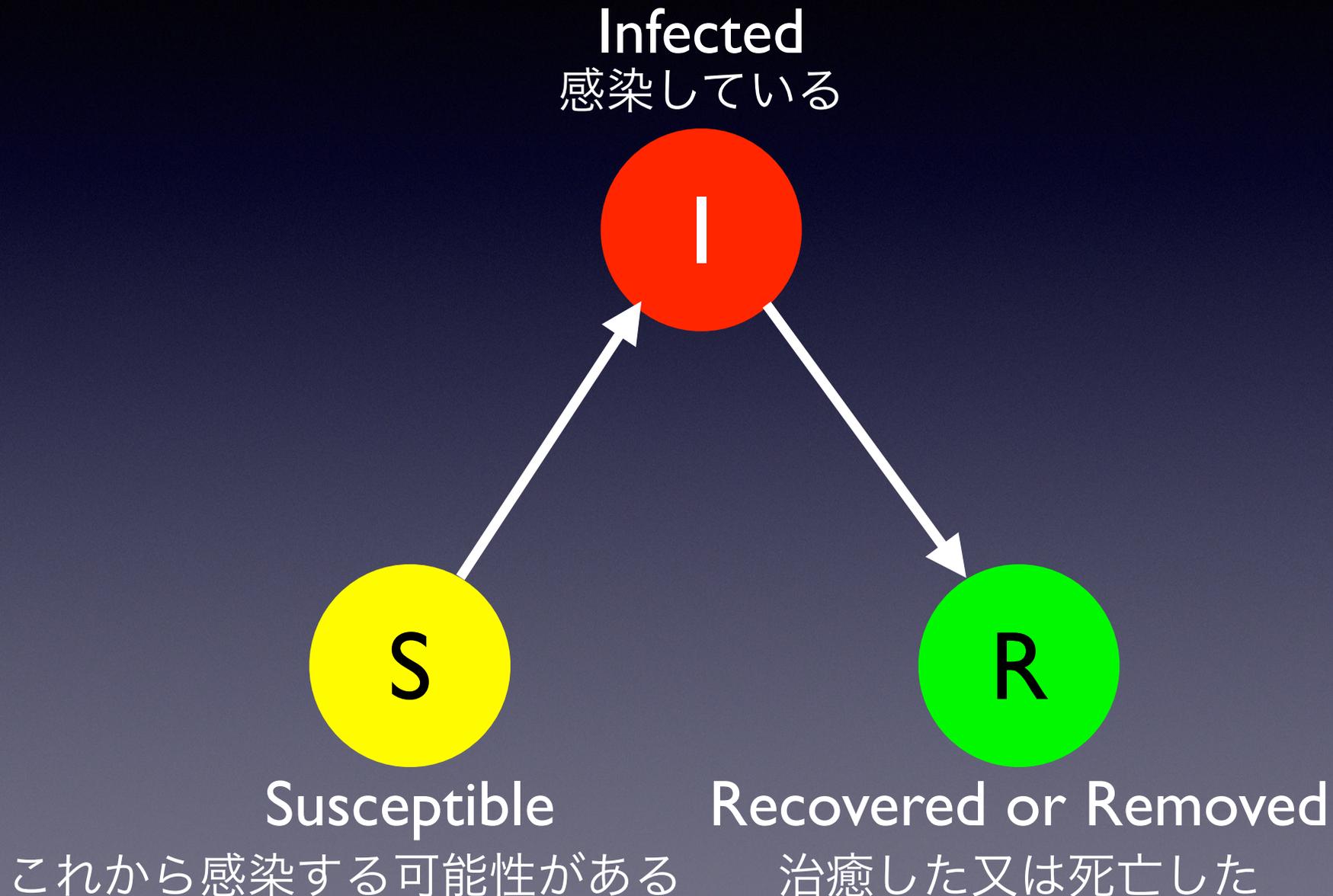
拡散が遅い

活性因子の空間非一様性

チューリングパターン



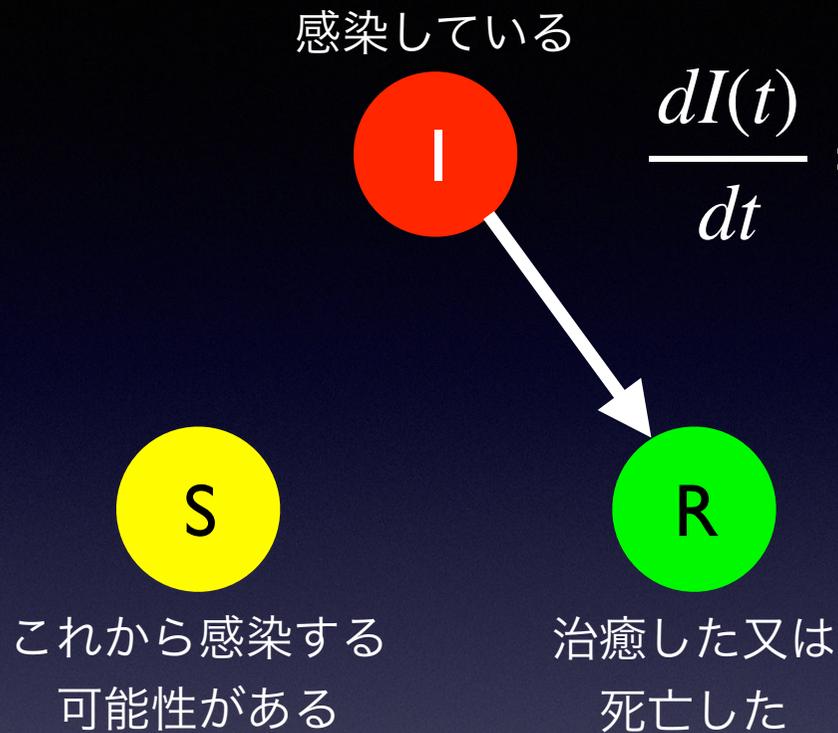
感染症の数理モデル(SIRモデル)



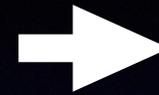
感染症の数理モデル(SIRモデル)

- 石川は、感染症や理論疫学の専門家ではありません。
- 本講義の中で、感染拡大や収束の予測をしようとするものではありません。
- S, I, Rの人数が、SIRモデルと与えられたパラメーターの下でどのように振る舞うかを調べます。

新規感染がない場合



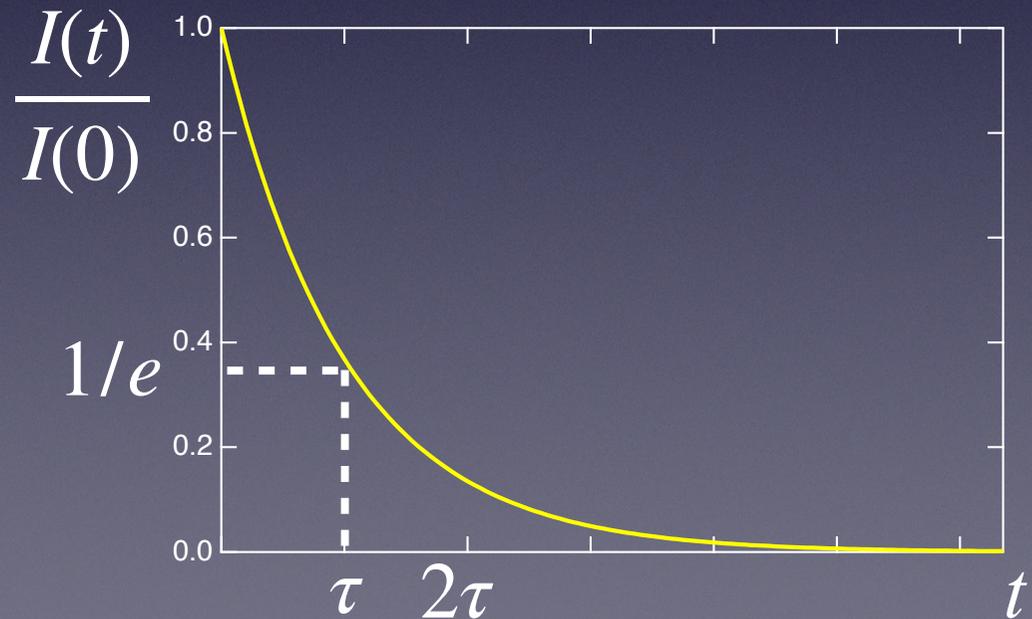
$$\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t)$$



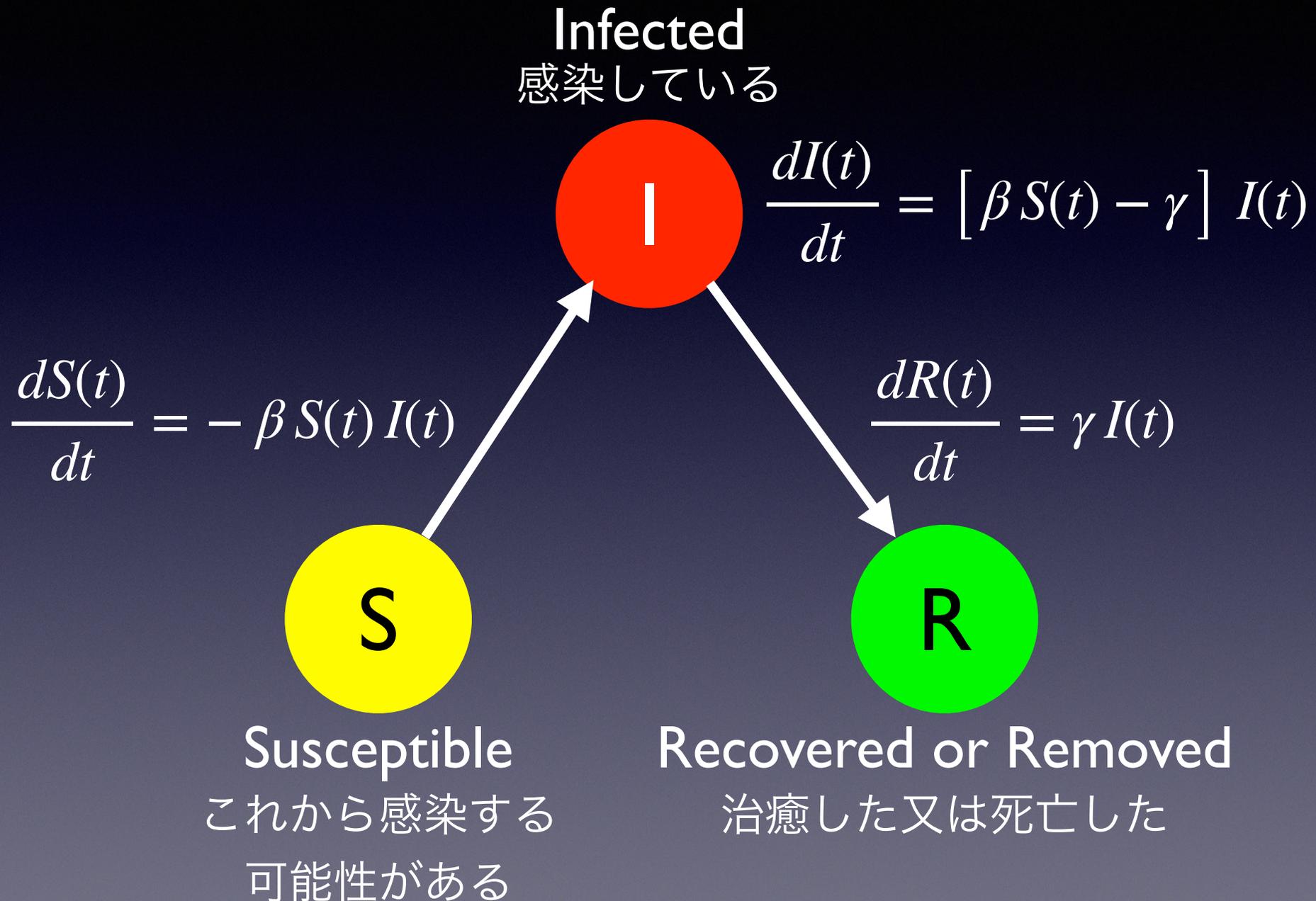
$$I(t) = I(0)e^{-\gamma t}$$
$$= I(0)e^{-t/\tau}$$
$$\tau = 1/\gamma$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

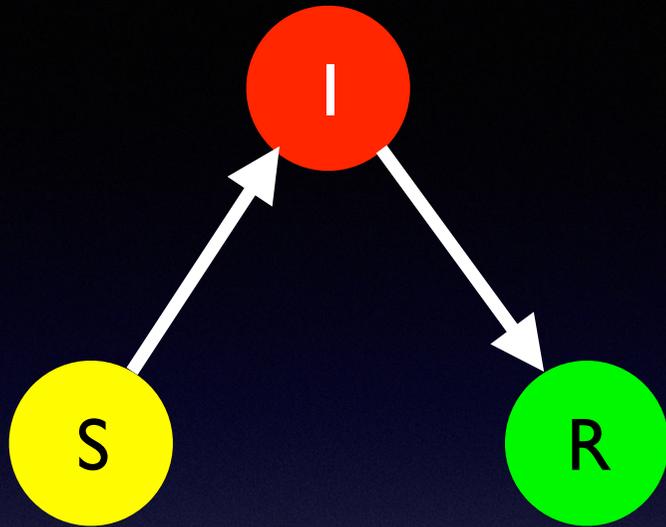
$\tau =$ 治癒時間
 $=$ 治癒・死亡までの平均日数 (~14日?)



新規感染もある場合



感染している



これから感染する
可能性がある

治癒した又は
死亡した

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t) I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = [\beta S(t) - \gamma] I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

全人口

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

何の対策も講じられていない場合

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma (R_0 - 1) I(t)$$

$$R_0 = \frac{\beta S(t)}{\gamma} \approx \frac{\beta N}{\gamma}$$

$I + R \ll N$ なら

R_0 : 基本再生産数 \approx
(~ 2.5 ?)

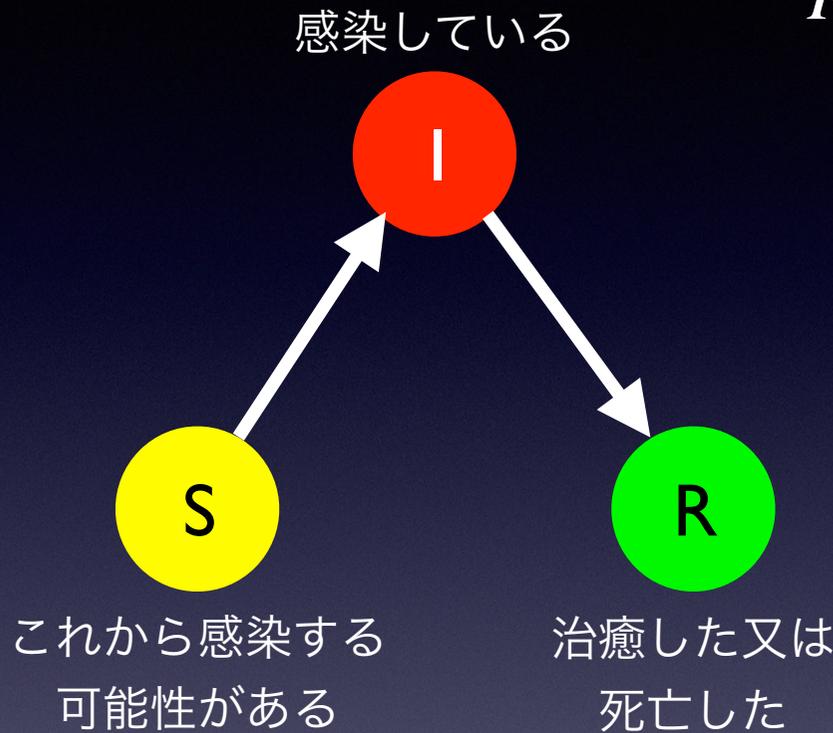
何の対策も取られない時に、1人
治癒・死亡する間に新たに感染
する人数

対策が講じられた場合

(外出自粛、手洗い、マスク、三密を避ける...)

$$R_0 \rightarrow R_e = cR_0 \quad \text{実効再生産数}$$

≈ 対策を取った場合に、1人治療・死亡する間に新たに感染する人数



$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma R_e I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma (R_e - 1) I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

$$I(t) = I(0) e^{\gamma (R_e - 1)t}$$

$R_e > 1$ 指数関数的に増加 $\tau / (R_e - 1)$ 日で e 倍

$R_e < 1$ $\tau / (1 - R_e)$ 日で $1/e$ に減少

← $R_0 = 2.5$ なら6割以上削減

計算条件

$$I(0) = 1 \quad R(0) = 0 \quad N = 125,000,000$$

$$R_e = 1.5 \sim 2.5 \quad \tau = 14 \text{ 日}$$

$$\text{致死率} = 325 / (14,000,000 \times 0.1\%) = 2.3\%$$

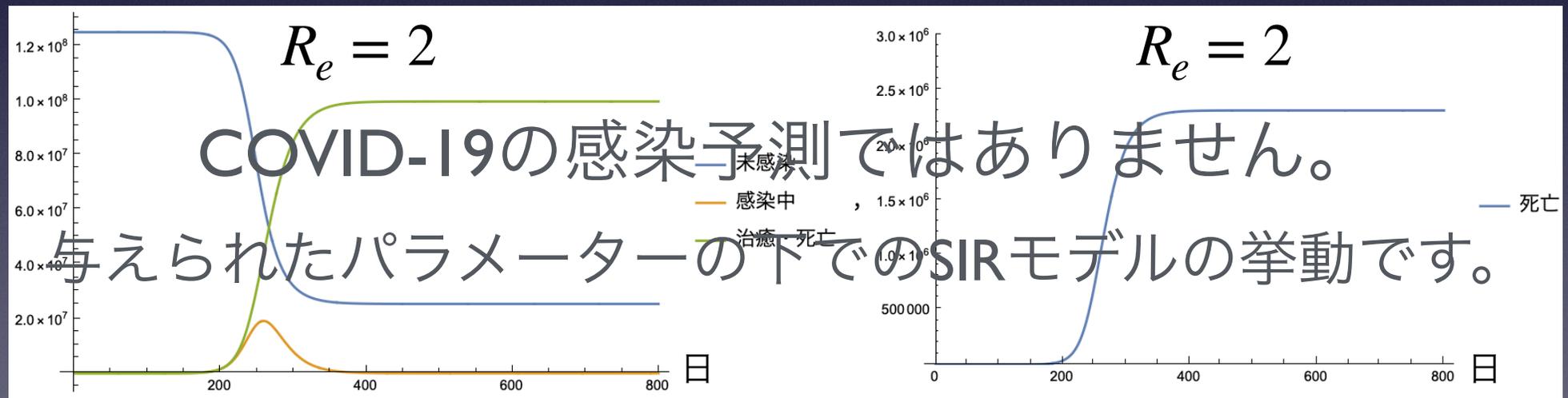
計算条件

$$I(0) = 1 \quad R(0) = 0 \quad N = 125,000,000$$

$$R_e = 1.5 \sim 2.5 \quad \tau = 14 \text{ 日}$$

$$\text{致死率} = 325 / (14,000,000 \times 0.1\%) = 2.3\%$$

日本の人口



計算条件

$$I(-60) = 1 \quad R(-60) = 0 \quad N = 125,000,000$$

日本の人口

$$R_e = \begin{cases} 2.5 & (t < 0) \\ 1.5 \sim 0.5 & (t \geq 0) \end{cases} \quad \tau = 14 \text{ 日}$$

計算条件

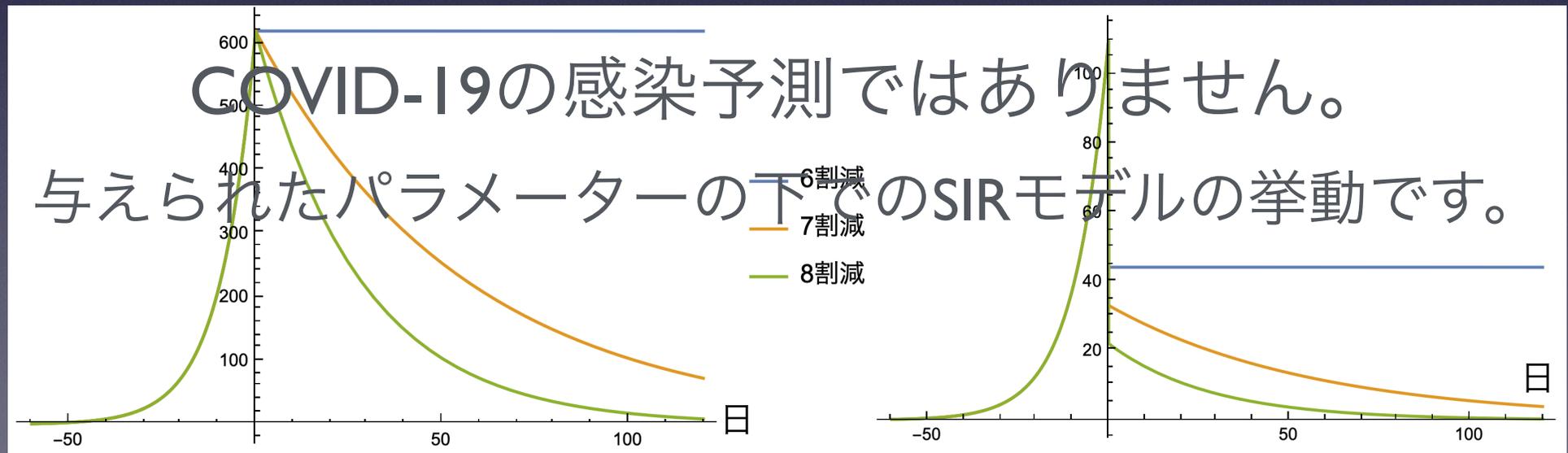
日本の人口

$$I(-60) = 1 \quad R(-60) = 0 \quad N = 125,000,000$$

$$R_e = \begin{cases} 2.5 & (t < 0) \\ 1.5 \sim 0.5 & (t \geq 0) \end{cases} \quad \tau = 14 \text{ 日}$$

感染中の人数 $I(t)$

新規感染者数 $\gamma R_e I(t)$

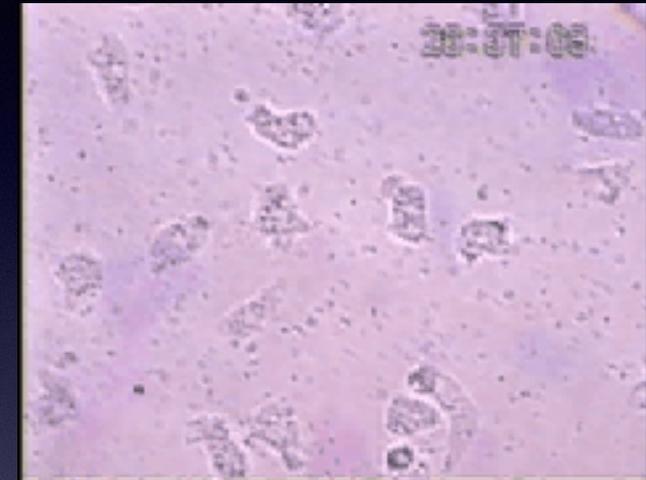
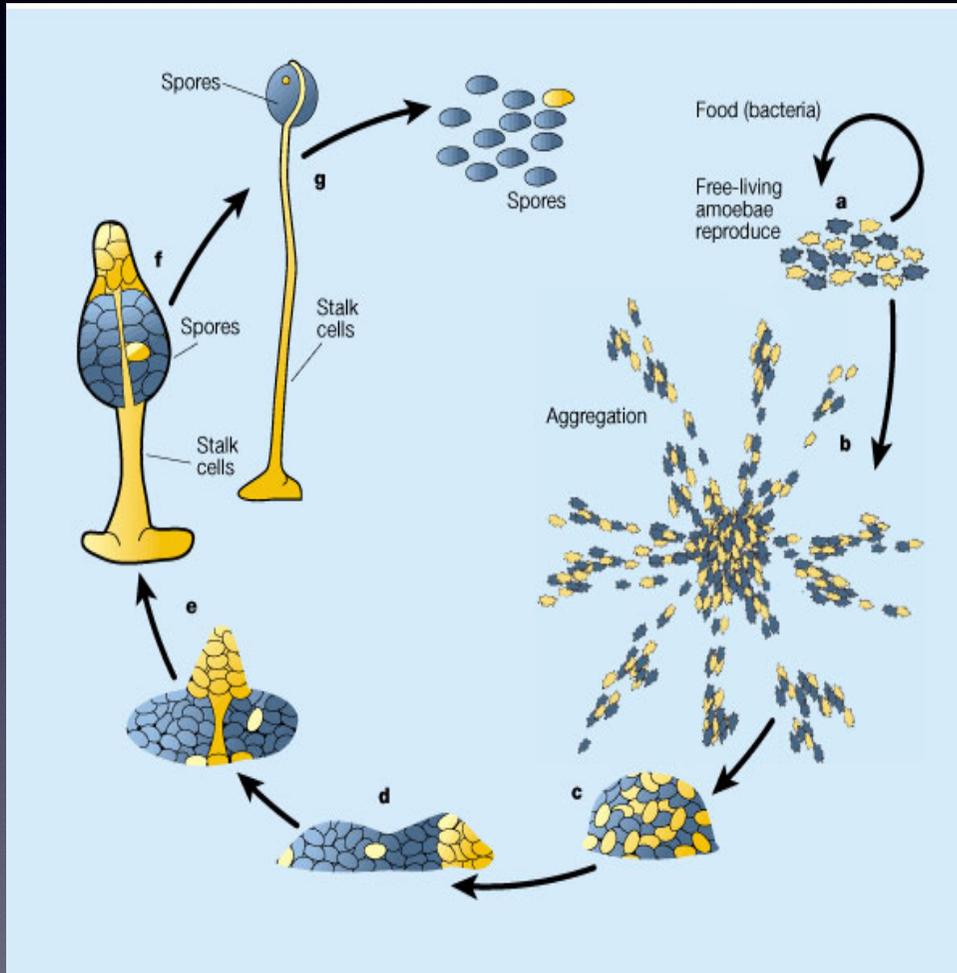


発展、他のモデル

- SEIR (自分が感染してから感染力を持つまでに時間がかかる)
- SIRS (免疫が得られない、再感染)
- 動的因果モデル
- マルチエージェントシミュレーション
- ...

細胞性粘菌のライフサイクル

自己増殖期

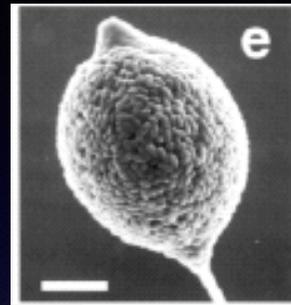


集合期

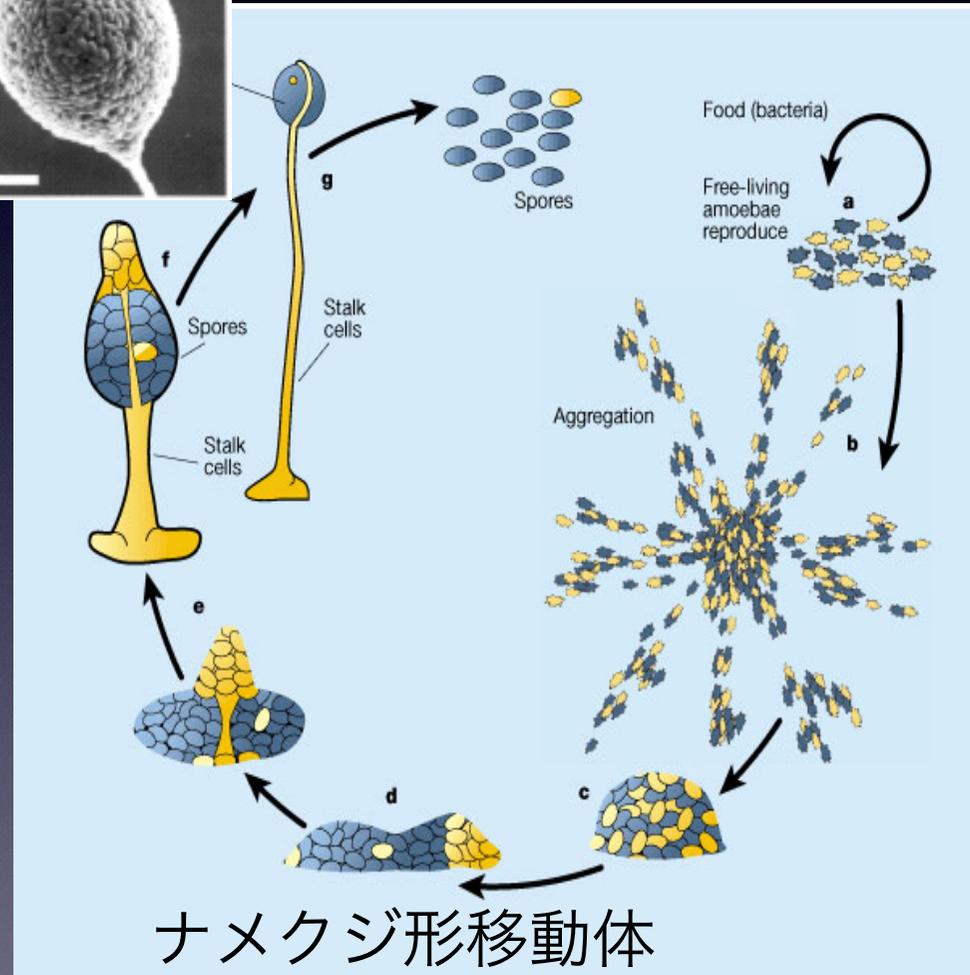


細胞性粘菌のライフサイクル

子実体



胞子

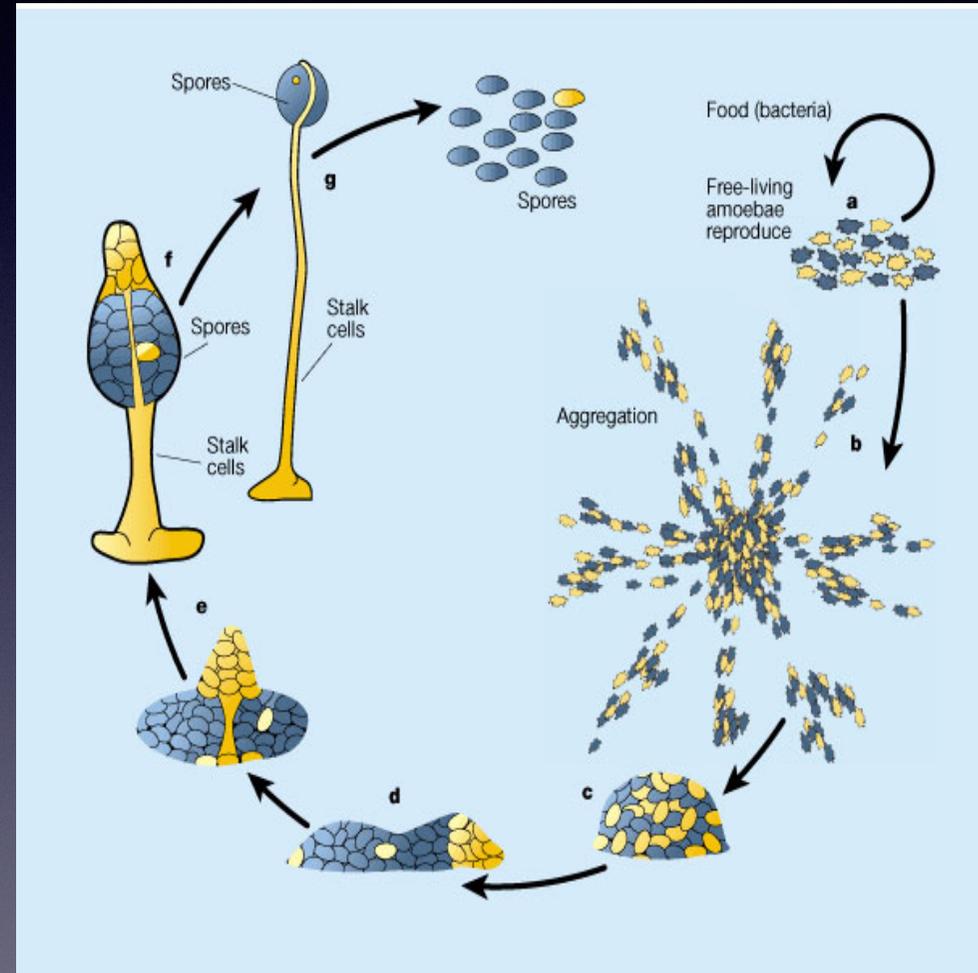




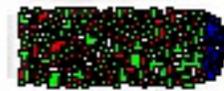
細胞性粘菌

単細胞なのに...

- 集団での協調行動
- 自己犠牲！
- ズルをするヤツも！



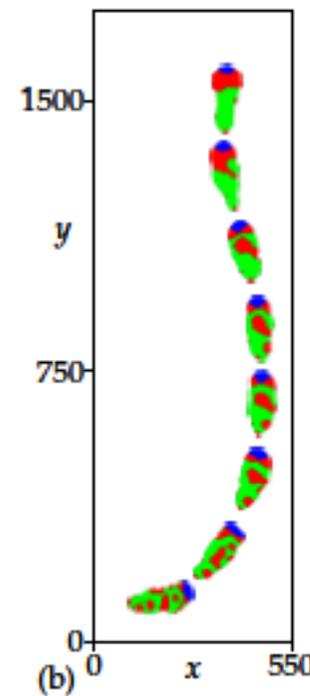
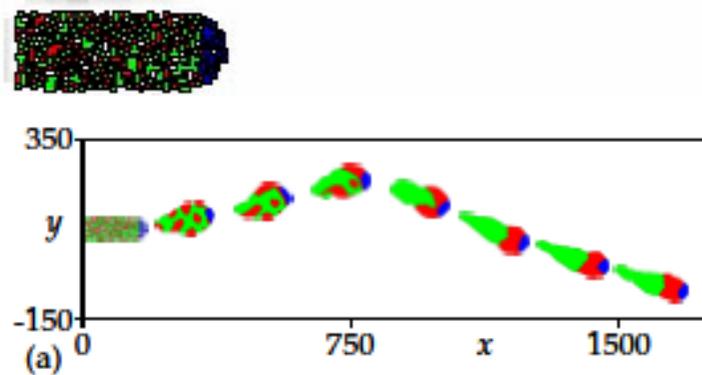
ナメクジ形移動体



ナメクジ形移動体

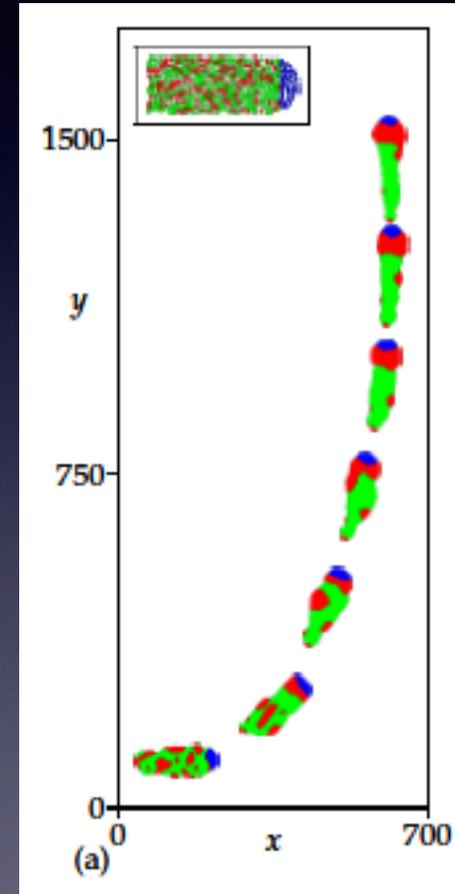
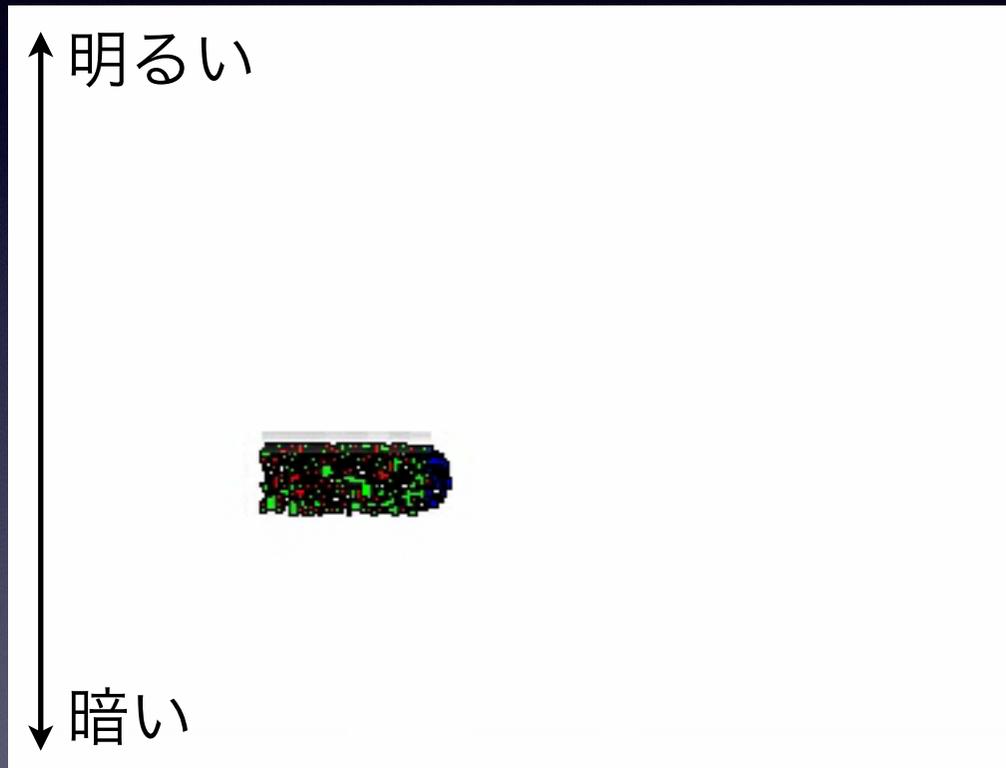
温度勾配なし

温度勾配あり



温度の高い方へ進む性質 → 走熱性

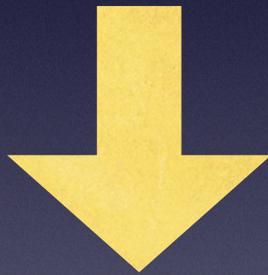
ナメクジ形移動体



明るい方へ進む性質→走光性

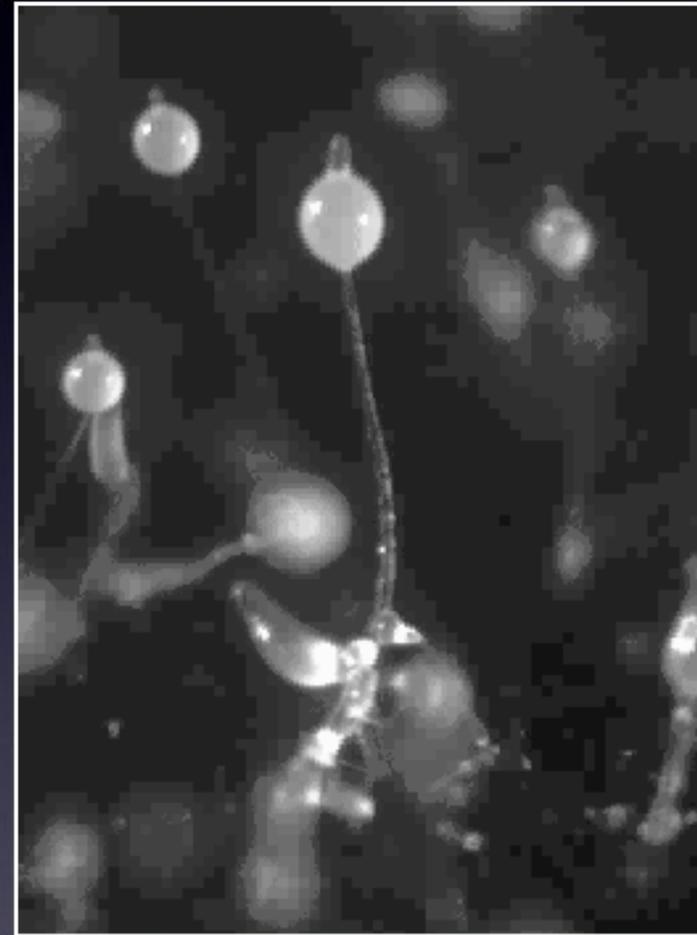
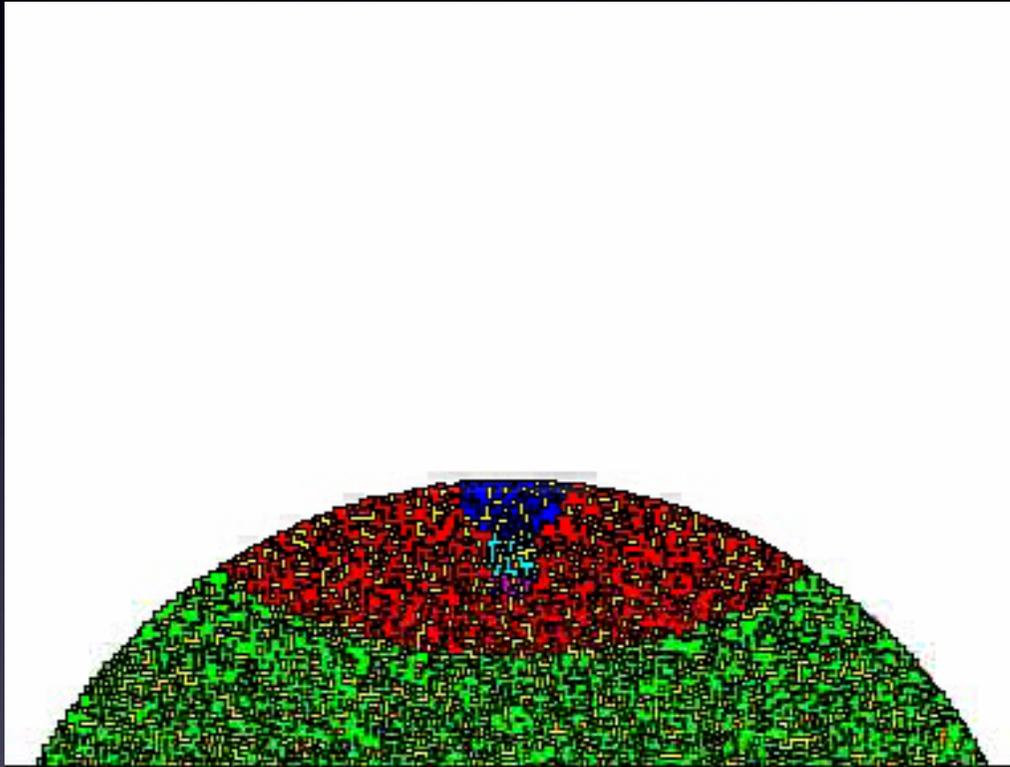
ナメクジ形移動体

- 温度の高い方へ進む性質 → 走熱性
- 明るい方へ進む性質 → 走光性



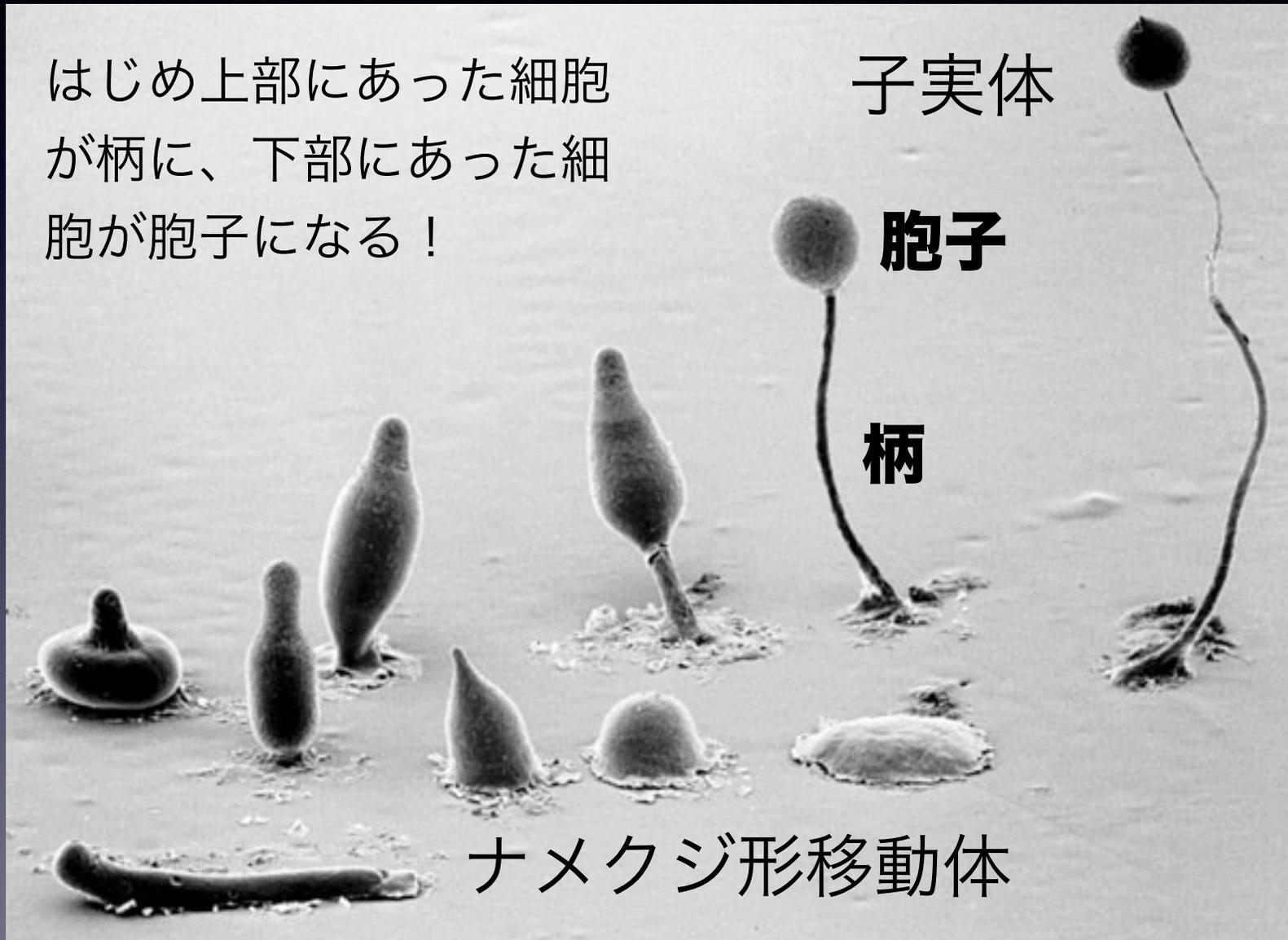
子実体形成に適した場所に移動

子実体の形づくり



子実体の形づくりの不思議

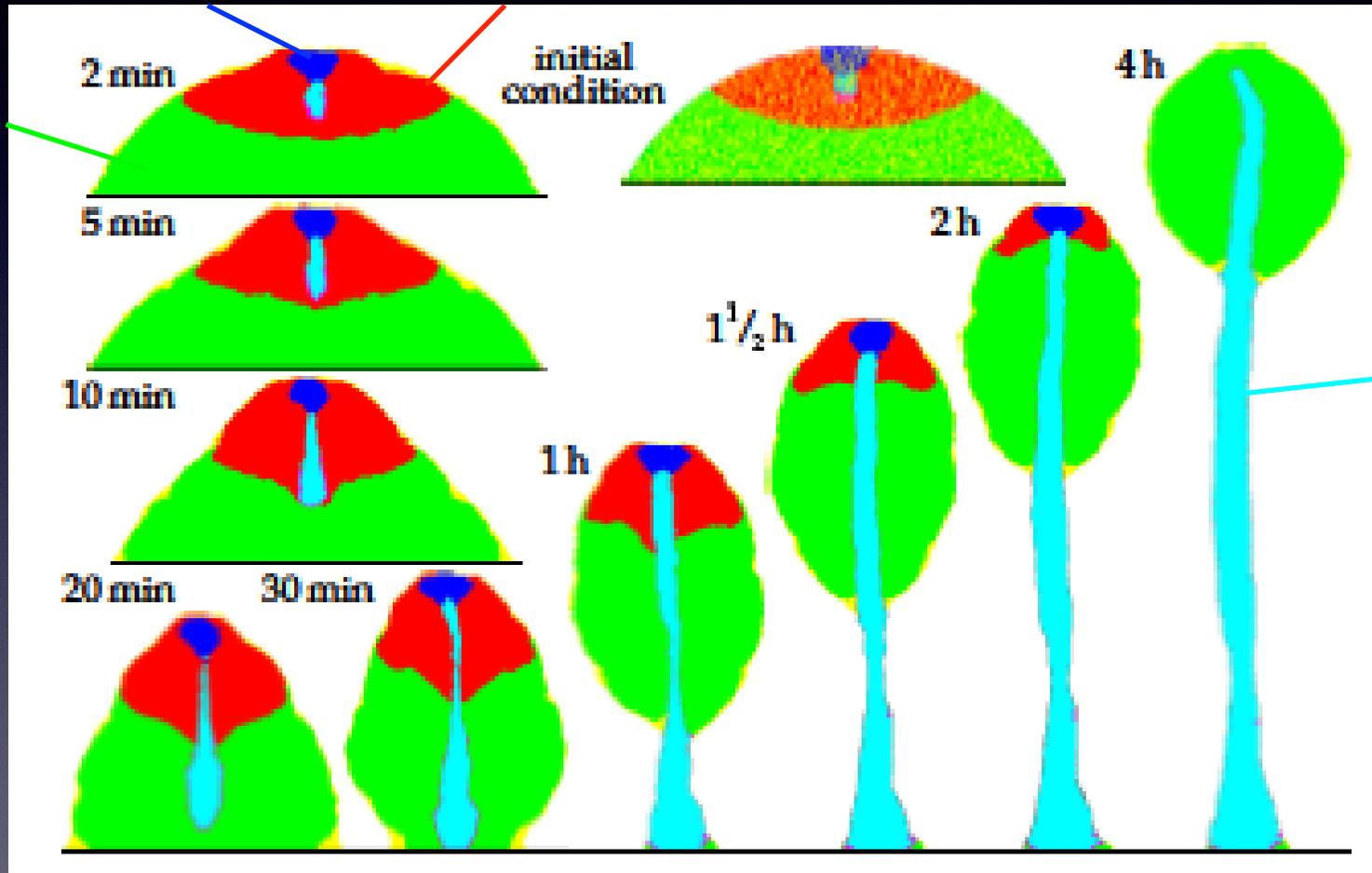
はじめ上部にあった細胞
が柄に、下部にあった細胞
が胞子になる！



子実体の形づくりの不思議

予定柄A細胞 予定柄O細胞

予定胞子細胞

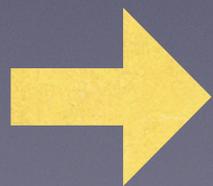


シミュレーションで再現されている！

実験事実

- 環状アデノシン 1 リン酸(cAMP)シグナル伝達
- 細胞分化 (等質・単純なものが異質・複雑なものに分かれていくこと)
 - 予定柄○細胞→予定柄A細胞→柄細胞
- 細胞間の接着力は、細胞の型 (の組み合わせ) によって異なる。
- 細胞の集団をおおう細胞外マトリクスの生成
 - スライムシース
 - 柄管

実験事実の積み重ねだけでは形づくりの謎は解けない...



コンピューターシミュレーションの出番！

シミュレーションモデルの条件

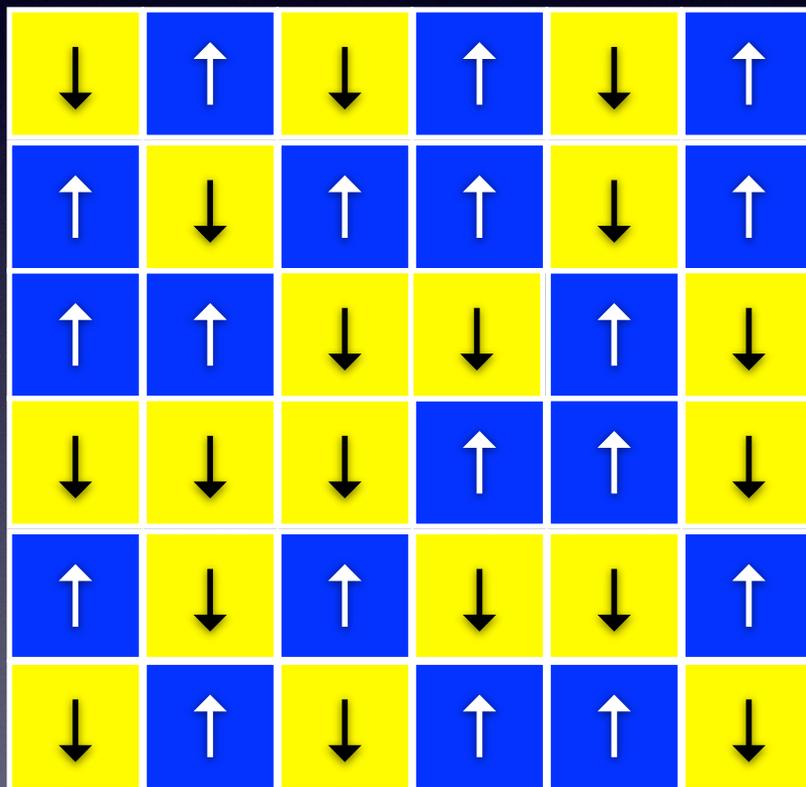
- 多数個の細胞
- 細胞の型が複数（予定柄O、予定柄A、柄、孢子、スライムシース、柄管...）
- 細胞間の接着力：細胞の型による
- 細胞分化

シンプルなモデルから 高度なモデルへ

モデル名	状態数 q	追加項目
Ising	2	
Potts	3, 4	
Large-Q Potts	> 1000	
Glazier & Graner	> 1000	細胞の大きさ、細胞の型 に依存する接着力
Marée	> 1000	変形によるエネルギー損失、 細胞分化

Ising (イジング) モデル

強磁性体の相転移のモデル：低温で秩序（磁石）、高温で無秩序



$$s_i = \pm 1$$

- 隣接するスピン間には相互作用

- $\uparrow\uparrow$ or $\downarrow\downarrow$: $-J (< 0)$

- $\uparrow\downarrow$: $+J (> 0)$

$$-J s_i s_j$$

全エネルギー

$$H = - \sum_{(i,j)} J s_i s_j$$

Ising (イジング) モデル

自由エネルギー $F = E - TS$

2次元のイジングモデルの解析解

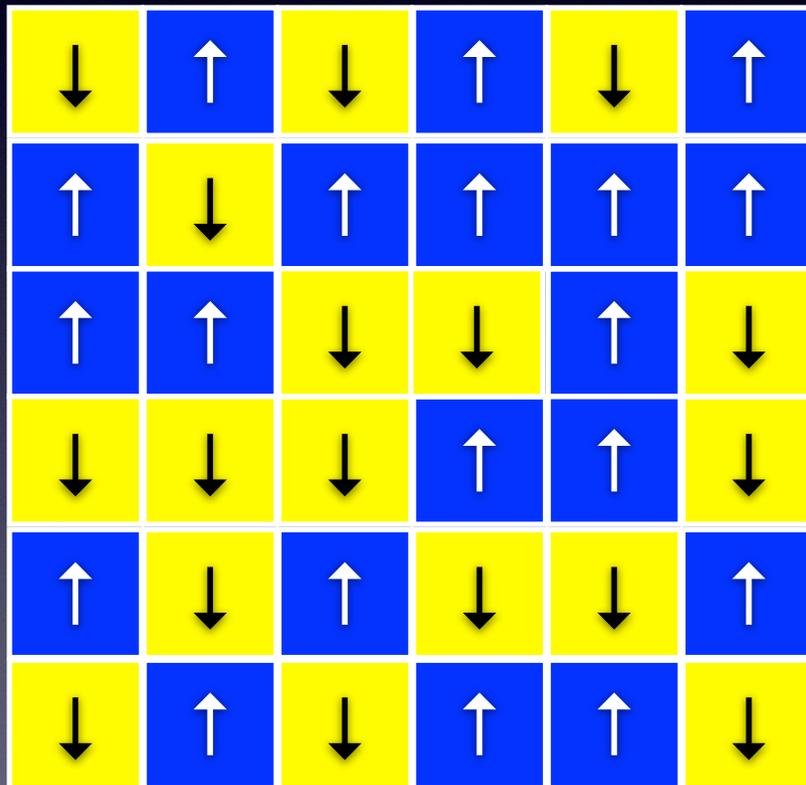
$$\mathcal{M}(T) = \begin{cases} 0 & T > T_c \\ \frac{(1+z^2)^{1/4} (1-6z^2+z^4)^{1/8}}{\sqrt{1-z^2}} & T < T_c \end{cases}$$

$$z = e^{-2J/kT}$$

$$kT_c = \frac{2}{\ln(\sqrt{2} + 1)} J = 2.269185J$$

Ising (イジング) モデル

Metropolis アルゴリズム



$$s_i = \pm 1$$

ランダムに1つの粒子をピックアップ

その粒子のスピンの向きを変えたときのエネルギー変化を計算

$$\Delta H = - \sum_{(i,j)} J (s_i^{\text{new}} s_j^{\text{new}} - s_i s_j)$$

$\Delta H < 0$ → 変更

$\Delta H > 0$ → $e^{-\Delta H/kT}$

の確率で変更

これを繰り返す。

Isingモデルと細胞モデルの対応関係

↓	↑	↓	↑	↓	↑
↑	↓	↑	↑	↓	↑
↑	↑	↓	↓	↑	↓
↓	↓	↓	↑	↑	↓
↑	↓	↑	↓	↓	↑
↓	↑	↓	↑	↑	↓

Ising	細胞
スピンの向き	細胞の番号（2つの細胞だけ！）
スピン間の相互作用	細胞間接着力

Pottsモデル

Ising モデル

↓	↑	↓	↑	↓	↑
↑	↓	↑	↑	↓	↑
↑	↑	↓	↓	↑	↓
↓	↓	↓	↑	↑	↓
↑	↓	↑	↓	↓	↑
↓	↑	↓	↑	↑	↓

Pottsモデル

1	1	1	1	2	2
1	1	1	1	2	2
1	1	3	3	2	2
3	3	3	2	2	2
3	3	3	2	2	2
3	3	3	2	2	2

$q = 3$ (3細胞)

Pottsモデル

- 同じ番号 s を持つマスは、同じ細胞を構成する。
- 同じ番号のマスの間には相互作用なし。
- 異なる番号のマスの間には、エネルギー J

$$J_{ij} = 0 \text{ if } s_i = s_j$$

$$J_{ij} = J > 0 \text{ if } s_i \neq s_j$$

1	1	1	1	2	2
1	1	1	1	2	2
1	1	3	3	2	2
3	3	3	2	2	2
3	3	3	2	2	2
3	3	3	2	2	2

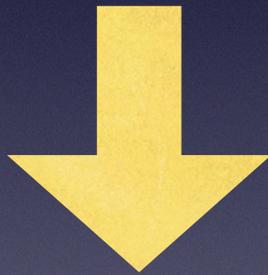
$$H = \sum_{(i,j)} J_{ij}$$

$$q = 3 \text{ (3細胞)}$$

例 セッケンの泡のシミュレーション

Pottsモデルの問題点

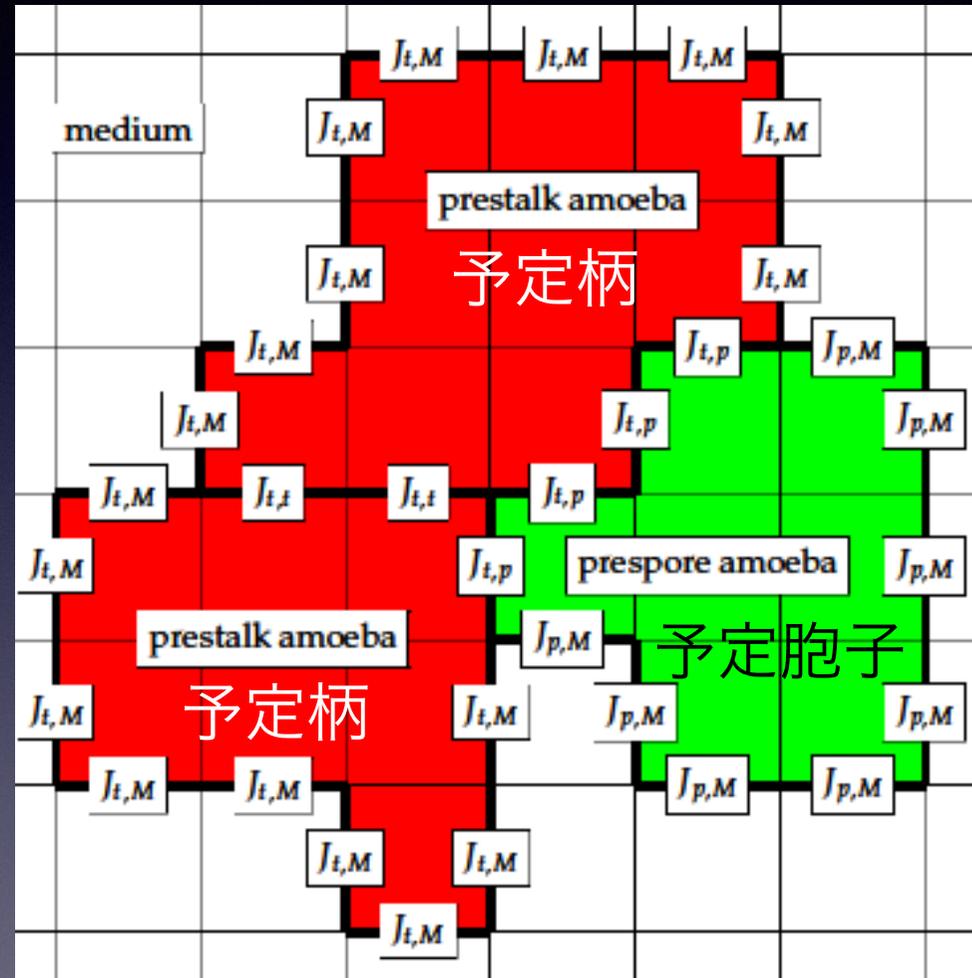
- 細胞が際限なく大きくなる。
- 細胞間の接着力がすべて同じ



Glazier & Graner モデル

Glazier & Graner モデル

細胞の型 t に依存する
接着力を導入 $J_{tt'}$

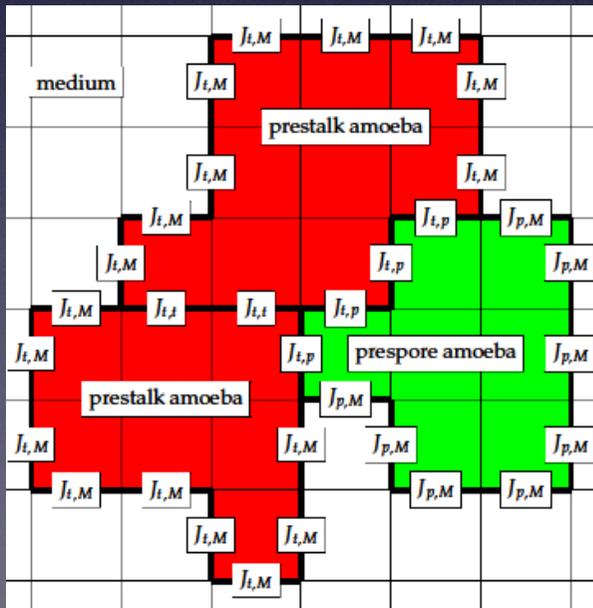


Glazier & Graner モデル

$$H = \sum J_{s_i s_j} + \sum_s \lambda (v_s - V)^2$$

細胞同士の境界でのみ取。

伸び縮みしにくさ
細胞の大きさ
細胞の理想の大きさ

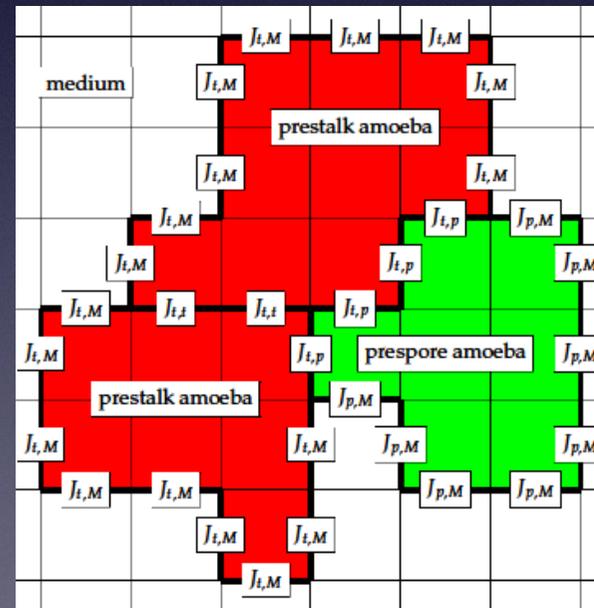


- ランダムに1つのますをピックアップ
- 隣接するますの状態をそのますにコピーした場合のエネルギー変化を計算

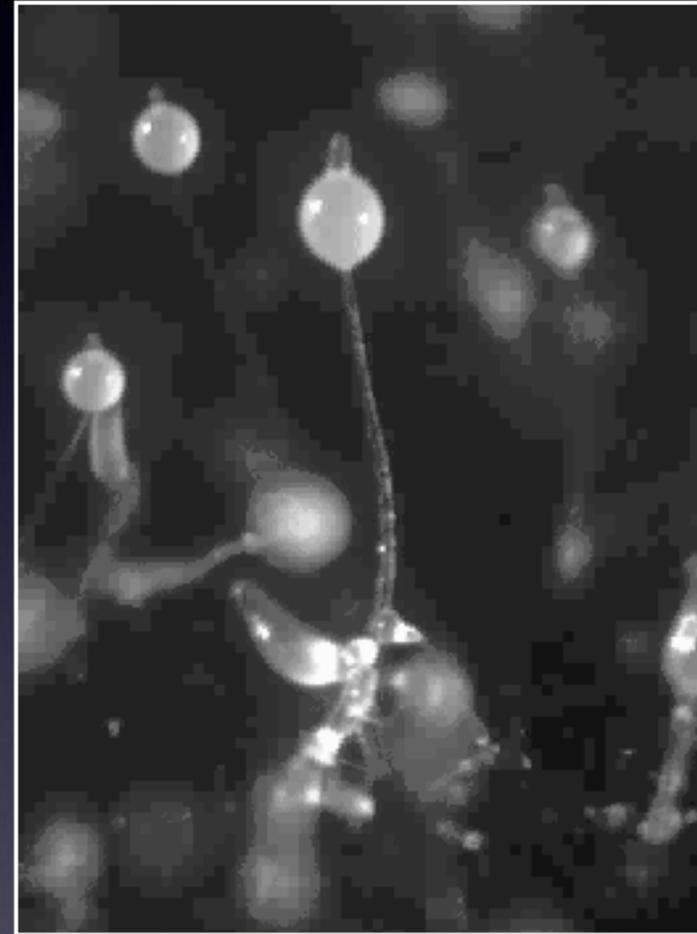
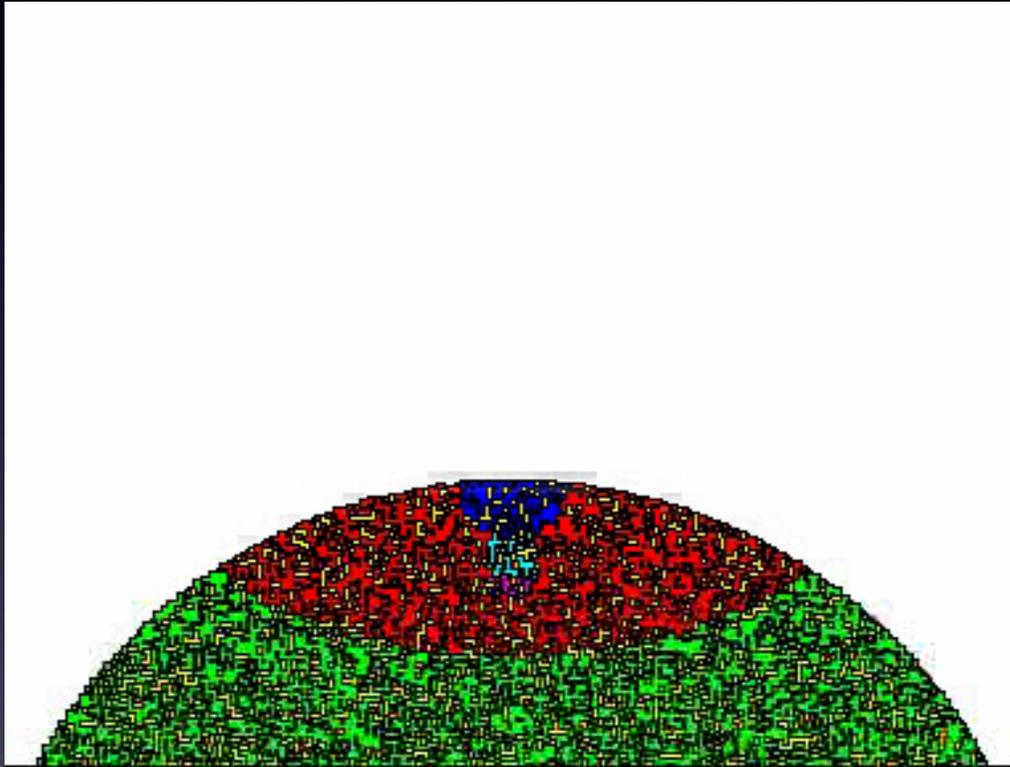
$\Delta H < 0$ → コピー
 $\Delta H > 0$ → $e^{-\Delta H/T}$ の確率でコピー

Maréeモデル

- 変形によるエネルギー 損失を考慮 $\Delta H + H_{\text{diss}} < 0 \rightarrow$ コピー
 $\Delta H + H_{\text{diss}} > 0 \rightarrow e^{-(\Delta H + H_{\text{diss}})/T}$ の確率でコピー
- 細胞の分化 (型の変化) を考慮
- 予定柄○細胞 \rightarrow 予定柄△細胞 \rightarrow 柄細胞



Maréeモデル



形づくりの謎が解けた！

実験事実

- 環状アデノシン 1 リン酸(cAMP)シグナル伝達
- 細胞分化（等質・単純なものが異質・複雑なものに分かれていくこと）
 - 予定柄○細胞→予定柄A細胞→柄細胞
- 細胞間の接着力は、細胞の型（の組み合わせ）によって異なる。
- 細胞の集団をおおう細胞外マトリクスの生成
 - スライムシース
 - 柄管

これらの組み合わせで子実体の形づくりは説明される！

シンプルなモデルから 高度なモデルへ

モデル名	状態数 q	追加項目
Ising	2	
Potts	3, 4	
Large-Q Potts	> 1000	
Glazier & Graner	> 1000	細胞の大きさ、細胞の型 に依存する接着力
Marée	> 1000	変形によるエネルギー損失、 細胞分化