

## 単細胞微生物の分子機械回路

大 沢 文 夫

# An Organized System of Molecular Machines in Microorganisms

Fumio OOSAWA

Microorganisms such as bacteria and paramecia show chemotaxis, thermotaxis and other tactic behaviors. For these behaviors they have an organized system of molecular machines, sensors, processors, transmitters, switches and motors. A theoretical analysis is given to understand what kind of organization of molecular machines they have. The connection from sensors to motors is not direct or deterministic, but indirect and probabilistic. They have a fluctuation generator and set the magnitude of fluctuation at an appropriate level in comparison with sensitivities and time constants of sensors, processors and switches. By such organization, they do not fall into a local best but continue to look for a better place in an inhomogeneous and varying environment.

### 1. 序

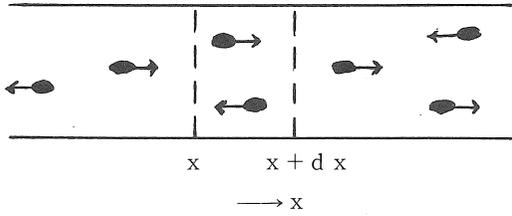
単細胞微生物ゾウリムシは温度勾配の中におかれると好きな温度のところへ集まってくる。好きな温度は住んでいた温度である。25℃で培養されたゾウリムシは25℃へ、30℃で培養されたゾウリムシは30℃へ集まる。バクテリアは糖などの誘引物質へ集まり、重金属などの忌避物質から逃げる。彼らはこのような走性行動を情報受容、情報処理、情報伝達、運動制御、運動（センサー、プロセッサー、トランスミッター、スイッチ、モーター）の分子機械の作る回路によって行なう。この分子機械回路はどのような構造、性質をもっているか。そこにみられる生きものらしさに注目したい<sup>1)2)</sup>。

### 2. 走性行動

まず走性行動にはどのような機械回路が必要かを考えよう。そのために彼らの泳ぎのパターンから話を始める。ゾウリムシもバクテリアも水中をまっすぐ泳ぎ、時々不連続に方向変換する。ゾウリムシは細胞表面に数千本生えている繊毛を打って泳ぎ、その繊毛を打つ方向を部分的に、一時的に逆転して方向変換する。バクテリアはらせん状のべん毛を根元

のモーターで回転して泳ぎ、モーターの回転方向を一時的に逆転して方向変換する。このようにゾウリムシとバクテリアは泳ぐ方法は違うが、泳ぎのパターンは似ている。方向変換の時間間隔は一定ではなく、ほぼ指数関数で分布し、変換後の泳ぎの方向はでたらめである。すなわち方向変換は確率としてしか決まっていないようである。水中の粒子のブラウン運動と似ている。そこで泳ぎの状態をまっすぐ泳いでいるときの泳ぎの速さ $V$ と方向変換の頻度 $f$ とで記述することができる。例えば、ゾウリムシでは $V=2\text{ mm/s}$ ,  $f=0.05\text{ s}^{-1}$ 、バクテリアでは $V=20\text{ }\mu\text{m/s}$ ,  $f=0.3\text{ s}^{-1}$ というような数値をとる。走性行動は環境に応じて $V$ と $f$ とをどのように制御するかにかかっているはずである。

ゾウリムシあるいはバクテリアを温度勾配あるいは誘引物質の濃度勾配をつけた水槽の中におく。勾配を $x$ 方向にとり、簡単のために、この方向の泳ぎだけをとり上げる。時刻 $t$ に、座標 $x \sim x+dx$ の間に泳いでいる細胞が $n(x, t) dx$ いる。そのうち $+x$ 方向に泳いでいるものと $-x$ 方向に泳いでいるものとを区別し、それらの数を $n_+(x, t) dx$ ,  $n_-(x, t) dx$ とする。 $n_+(x, t)+n_-(x, t)=n(x, t)$ である。実際に



第 1 回 +x 及び -x 方向に泳ぐ細胞の集団

はx方向に直角に泳いでいるものもあろうが、いまは考えないことにする。個々の細胞はいろいろの速さで泳いでいるであろうが、 $x \sim x+dx$  の間にいて、+x方向に泳ぐ細胞の速さの平均を  $V_+(x, t)$ 、-x方向に泳ぐ細胞の速さの平均を  $V_-(x, t)$  とする。各細胞はある確率で+x方向から-x方向へ、あるいは-x方向から+x方向へ方向変換する。+x方向に泳ぐ細胞の方向変換の頻度の平均を  $f_+(x, t)$ 、-x方向に泳ぐ細胞のそれを  $f_-(x, t)$  とする。

このような細胞の集団を生きものでない微粒子の集団と同じようにみて、その数分布の変化を表現する連続の方程式を下のようにたてることができる(第1図)<sup>1)</sup>。

$$\frac{\partial n_+(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} (V_+ n_+) - f_+ n_+ + f_- n_- \quad (1)$$

$$\frac{\partial n_-(x, t)}{\partial t} = +\frac{\partial}{\partial x} (V_- n_-) + f_+ n_+ - f_- n_- \quad (2)$$

温度勾配あるいは誘引物質の濃度勾配が与えられた中で、ゾウリムシあるいはバクテリアが走性行動を行い、その結果好きな温度へ集まり、誘引物質の濃度の高いところへ集まり、細胞の数分布が一定になったとする。すなわち定常状態が成立したとする。上式の左辺はゼロである。そのとき(1)+(2)及び(1)-(2)からそれぞれ

$$\frac{\partial}{\partial x} (V_+ n_+) - \frac{\partial}{\partial x} (V_- n_-) = 0 \quad (3)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} (V_+ n_+) + \frac{\partial}{\partial x} (V_- n_-) + 2(f_+ n_+ - f_- n_-) = 0 \quad (4)$$

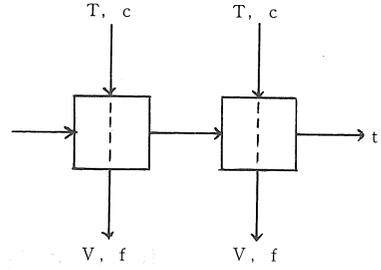
がえられる。温度の低い端あるいは誘引物質の濃度の低い端の条件を入れて、(3)から

$$V_+ n_+ = V_- n_- \quad (5)$$

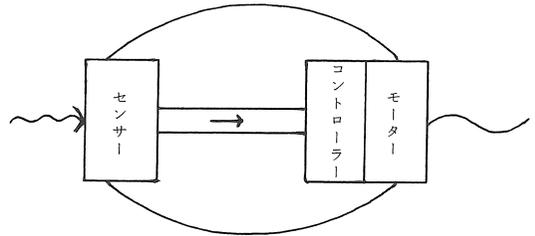
これを使って(4)から

$$\frac{\partial}{\partial x} \left\{ \ln(V_+ n_+) \right\} + \left( \frac{f_+}{V_+} \right) - \left( \frac{f_-}{V_-} \right) = 0 \quad (6)$$

がえられる。この2つの関係式(5)(6)は走性行動のメカニズム如何にかかわらず一般的に成り立つ。



第 2 回 情報受容から運動制御に至るまでが直接的、決定的回路の場合。



### 3. 速さ制御

泳ぎの速さVや方向変換の頻度fは細胞の状態によって決まる。いま細胞の刻々の状態がその時刻の環境すなわち刻々の温度や誘引物質の濃度で一義的に決まると仮定する。すなわち、同じ場所を泳いでいる細胞はどこからきたものでも同じ状態にあって同じ速さ、同じ方向変換の頻度をもつと仮定する。そうすると

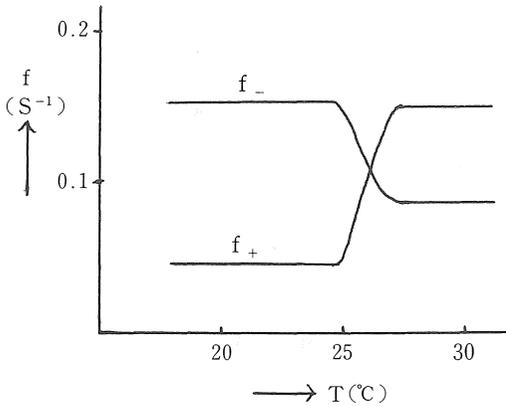
$$V_+ = V_- , \quad f_+ = f_- \quad (7)$$

である。(6)から  $V_+ n_+$  は場所によらず一定となり、(5)から  $n_+ = n_-$  となり、結局

$$n (= n_+ + n_-) \propto \frac{1}{V} \quad (8)$$

がえられる。細胞の数密度nは速さVに逆比例する。速さの遅いところで密度が高くなる。極端に言えば、集まるためにはそこで停止すればよいということである。

上のことを回路的に表現すると第2図のようになる。センサーから刻々の環境についての情報が直接運動のコントローラーへ送られる。良い環境のときにブレーキをかけてスピードダウンする。逆に、このようにセンサーとコントローラーが直接的決定的に結合している場合には、良い環境に集まるにはブレーキをかけるより他に方法がないというのが上の結果の示すところである。

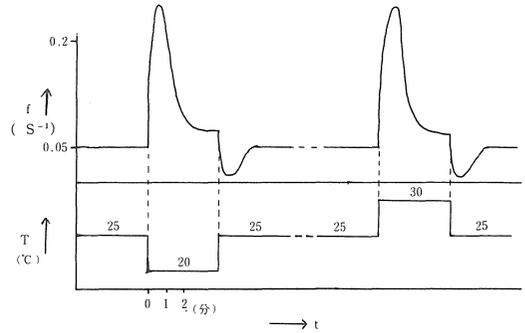


第3回 温度勾配を上るゾウリムシと下るゾウリムシとの方向変換頻度と温度との関係

4. 方向変換制御

好きな温度へ集まってきたゾウリムシをみると、そこで決して止まってはいない。むしろ低い温度のところより速く泳いでいる。糖の濃度の高いところへ集まってきたバクテリアも同様、活発に泳いでいる。ブレーキをかけているようにはみえない。

集まってきた場所でスピードダウンせずに活発に泳いでいるとすれば、 $V_+ \neq V_-$  and/or  $f_+ \neq f_-$  でなければならない。事実ゾウリムシの場合もバクテリアの場合も、 $+x$  方向に泳ぐ細胞と $-x$  方向に泳ぐ細胞とで方向変換の頻度が違うことが観察された<sup>3)</sup>。ただし泳ぎの速さには方向による差はほとんどみられなかった。すなわち  $V_+ = V_-$  である。故に(5)から  $n_+ = n_-$  である。同じ場所  $x \sim x + dx$  で $+x$  方向に泳ぐ細胞と $-x$  方向に泳ぐ細胞との数は変わらない。それぞれが次にいつ方向変換するかが違う。例えば、温度勾配の中のゾウリムシが25°Cへ集まる場合、20°Cから25°Cの領域では温度勾配を上るゾウリムシの  $f(f_+)$  は勾配を下るゾウリムシの  $f(f_-)$  よりも小さい(第3図)。故に、(6)から  $\partial n_+ / \partial x > 0$  となる。(6)の  $(f_+ / V_+)$  は $+x$  方向へ泳ぐ細胞がそのまますすぐ泳ぐ距離の平均の逆数である。それぞれのゾウリムシが $+x$  方向と $-x$  方向へ泳ぐ度数は同じであるが、泳いでいる時間が違い、 $f$  の小さい、すなわち時間の長い方向へ進むことになる。25°Cから30°Cの範囲では  $f_+$  と  $f_-$  の大小関係が逆となり、高温と低温の両側から25°Cへ集まる。 $f_+$  と  $f_-$  の差の実測値から



第4回 温度の時間変化を与えたときのゾウリムシの方向変換頻度の変化

(6)によって導かれる数  $n(x)$  の分布はその実測値と当然ながら一致する。

5. 泳ぎと環境の時間変化

同じ場所を $+x$  方向に泳いでいる細胞と $-x$  方向に泳いでいる細胞とで方向変換の頻度  $f$  (あるいは速さ  $V$ ) が違うのはそれぞれの細胞の経験してきた環境が違うからである。それは環境の時間変化を与えると直ちにわかる。温度  $T$  あるいは誘引物質の濃度  $c$  をステップ状に変化させて、方向変換の頻度  $f$  がどのように変化するかをみる。ゾウリムシで温度を25°Cから20°Cへ変える。頻度  $f$  は直ちに大きく上昇し、1, 2分後にほぼ元の値へ減少する。温度を20°Cから25°Cへ戻すと、 $f$  は一時的に減少し、しばらくして元の値へ回復する(第4図)。温度を25°Cから23°Cへ下げたときと、21°Cから23°Cへ上げたときとを比較すると、 $f$  の変化は一方は一時的増加、他方は一時的減少であって、過去の温度がきいている。

バクテリアで誘引物質の濃度を突然増すと  $f$  は一時的に減少し、数10秒して元の値に戻る。濃度を突然減少すると  $f$  は一時的に増加し元に戻る。要するに方向変換の頻度  $f$  は環境が悪い方向へ変化すると一時的増加、良い方向へ変化すると一時的減少を示す。

環境の急激な変化に対しての速い応答を興奮、遅い応答すなわち回復を適応とみることができる。この2相性のダイナミックレスポンスによって環境の時間変化の向きを区別する。これが環境の空間勾配の中での  $f_+$  と  $f_-$  との差のもとになっている。いいかえれば環境の時間変化に対して第4図と表1のようなレスポンスを示す分子機械回路をもてば、好きな

第 1 表 温度の時間変化と方向変換頻度の増減との関係

	< 25°C		> 25°C	
$\Delta T$	< 0	> 0	< 0	> 0
$\Delta f$	> 0	< 0	< 0	> 0

温度に集まり、誘引物質へ集まる走性行動が可能となる。

そこで細胞の泳ぎの速さ  $V$  や方向変換の頻度  $f$  がどのように決まるかを次のように 2 段階に考える。 $f$  と  $V$  とは細胞の状態が決まる。細胞の内部状態を表す変数を  $p, q, \dots$  とおくと、

$$V = V(p, q, \dots) \tag{9}$$

$$f = f(p, q, \dots) \tag{10}$$

細胞の状態  $p, q, \dots$  は環境によって変化する。その刻々の変化は現在の状態と現在の環境、温度  $T$  とか誘引物質の濃度  $c$  に依存する。

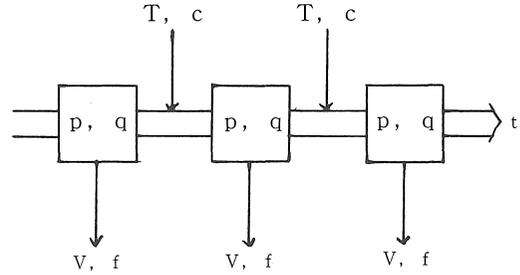
$$\frac{dp}{dt} = \dot{p}(p, q, \dots; T, c, \dots) \tag{11}$$

$$\frac{dq}{dt} = \dot{q}(p, q, \dots; T, c, \dots) \tag{12}$$

温度  $T$  や濃度  $c$  は場所  $x, y$  の関数であるので  $T, c$  の代わりに  $x, y$  とかいてもよい。重要なことは  $f$  とか  $V$  が直接  $T$  や  $c$  (あるいは  $dT/dt, dc/dt$  など) で決まるとは考えないことである。生きものであるゾウリムシやバクテリアの立場からすれば上のように 2 段階とするのが当然である。また(11)(12)によって現在の状態  $p, q$  には過去の環境がきいているがしかし現在の状態と過去の環境とが直接関係づけられているわけではない。(11)(12)のように考えるのは物理的に自然である。

前節にのべた  $V_+ = V_-, f_+ = f_-$  の場合は同じ場所で  $+x$  方向と  $-x$  方向に泳いでいるゾウリムシの状態変数  $p, q$  が等しいことを意味し、(11)(12)で  $p, q$  が  $T, c$  の変化に瞬時的についていく場合に相当する。 $V_+ \neq V_-, f_+ \neq f_-$  であるのは  $+x$  方向と  $-x$  方向それぞれに泳いでいる細胞の  $p, q$  が違うためである。

上の場合を回路的に表現すると第 5 図のようになる。環境のセンサーから運動のコントローラーまでのつながりが直接的ではなく間接的である。そして後にのべるように確率的である。



第 5 回 細胞の内部状態変化を考慮した環境情報と行動との間の 2 段階システム

### 6. かけ算システム

どのような状態変数  $p, q$  のシステムを構成すれば環境の時間変化に対する方向変換頻度  $f$  のダイナミックレスポンスが実現できるか。

シリーズにつながった 2 つのスイッチを考える。一方のスイッチの閉の確率を  $p$  ( $0 \leq p \leq 1$ )、他方のスイッチの閉の確率を  $q$  ( $0 \leq q \leq 1$ ) とする。両方が同時に閉の確率は  $p \times q$  である。この回路を方向変換のための情報が流れるとして方向変換の頻度  $f$  が  $p \times q$  に比例すると仮定する。(10)に対応する式は

$$f = f_0 p \cdot q \tag{13}$$

である。次に(11)(12)に対応する式として

$$\frac{dp}{dt} = -\alpha_p \cdot p + \beta_p \tag{14}$$

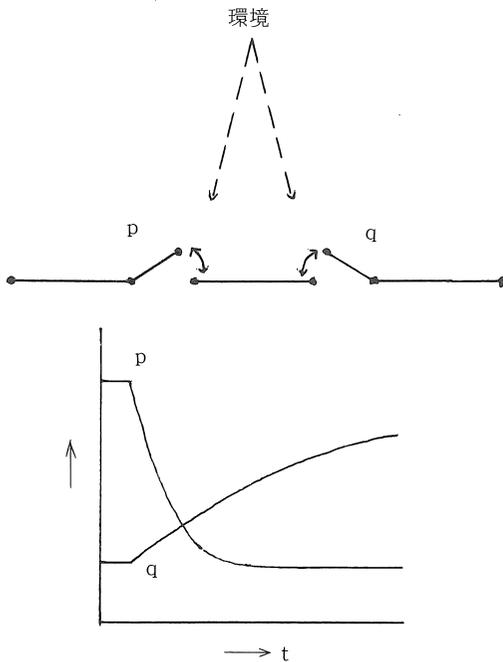
$$\frac{dq}{dt} = -\alpha_q \cdot q + \beta_q \tag{15}$$

とおく。 $\alpha_p, \beta_p; \alpha_q, \beta_q$  は環境  $T, c$  の関数である。細胞がある一定の環境におかれていると、 $p, q$  は  $p_\infty = \beta_p / \alpha_p, q_\infty = \beta_q / \alpha_q$  となる。 $p_\infty, q_\infty$  は環境  $T, c$  の関数である。環境が時刻  $t = 0$  にステップ状に変化したとき

$$p(t) = p_\infty + (p_0 - p_\infty) e^{-\alpha_p t} \tag{16}$$

$$q(t) = q_\infty + (q_0 - q_\infty) e^{-\alpha_q t} \tag{17}$$

となる。 $p_0, q_0$  は変化前の環境における  $p, q$  の値、 $p_\infty, q_\infty$  は変化後の環境で十分時間がたった後の  $p, q$  である。 $\alpha_p, \alpha_q$  は  $p, q$  がそれらに近づいていく速さを与える。いま  $\alpha_p \gg \alpha_q$  すなわち  $p$  は環境変化に従って速やかに変化し、 $q$  はゆっくり変化するとする。さらに  $p_\infty$  と  $q_\infty$  は環境変化に対して逆向きの変化をする、一方が増加とすれば他方は減少とする。



第 6 回 ダイナミックレスポンスを行う  
カケ算システム、環境変化に対  
する p と q の応答

すなわち温度  $T$  の上昇とともにあるいは誘引物質の濃度  $c$  の増加とともに  $p_{\infty}(=\beta_p/\alpha_p)$  は減少し、 $q_{\infty}(=\beta_q/\alpha_q)$  は増加するとする (第 6 図)。  $P \times Q$  の変化は 2 相性となる。

例えば、誘引物質の濃度の空間勾配の中を泳いでいる細胞では  $P$  は常に現在の環境の  $p_{\infty}$  の値をとり、  $Q$  は変化がおくれ少し前の環境の  $q_{\infty}$  の値をとる。濃度の低い方からきたとき  $P \times Q$  はその場所の  $p_{\infty} \times q_{\infty}$  よりも小さく、濃度の高い方からきたときは、  $p_{\infty} \times q_{\infty}$  よりも大きい。これが  $f_+$  と  $f_-$  との差となる。温度勾配の中でも同様である。

上のようなカケ算システムは実際に存在する。神経細胞軸索のナトリウムイオンチャンネルは電場の変化に対してダイナミックレスポンスを示す。チャンネルにゲートが 2 つシリーズにあって両方のゲートが開かないとイオンは流れない。2 つのゲートの開閉の速度定数の値には 1 ケタ近くの差があり、電場の変化に対するゲートの開く確率の変化は逆向きである。

ゾウリムシは温度変化に対して細胞内電位のダイナミックレスポンスを示す。これは細胞の前部に存

在するカリウムイオンチャンネルの開閉による。このチャンネルもシリーズになった 2 つのゲートをもっているらしい。

カケ算システム  $P \times Q$  は環境の時間変化に対してダイナミックレスポンスを示す最も簡単で一般的な方法である。しかしこのシステムはレスポンスの範囲に限られる欠点がある。糖の濃度を何段階もステップ状に変化させたとき、その度毎に  $f$  の一時的変化とその後の回復をくり返すことが難しい。いくつもの  $P \times Q$  システムを並列させ、それぞれの応答する範囲をずらせるなどのことが必要になる。これと似たことをはるかに要領よく行っているのがバクテリアである<sup>4)</sup>。

バクテリアはセンサーの化学構造を変化させ、その感度を何段階もずらせる方法をとる。糖を加えるとセンサーが糖を結合し状態を変える。その状態のセンサーに酵素が作用してその化学構造を変え、センサーの状態を元に戻し、糖を結合しにくくする。それでもさらに高い濃度の糖がくると、センサーはそれを結合し状態を変える。酵素がセンサーの化学構造をもう一段変え、再びセンサーは元の状態に戻る。センサーは蛋白質分子でその中のアミノ酸グルタミン酸の側鎖のカルボキシル基のメチル化がおこる。メチル化は順次 4 ケ所のグルタミン酸でおこる。糖の濃度を減少させたときはセンサーに別の酵素が作用して脱メチル反応をおこす。

センサーの化学構造の多段階変化によって環境の広い範囲でのダイナミックレスポンスを可能にする。センサーの 2 つの物理的状態の間のゆききは速く、そのメチル化と脱メチルの化学反応のサイクルは遅い。しかし重要なのは、これらのゆききとサイクルは常時おこっていて、環境が変わったときにはじめておこるのではないことである。環境が変わるとそれらのバランスが変わるのである。

## 7. レスポンスの時間経過

バクテリアでは誘引物質を加えてから方向変換の頻度に変化が現れるまでの時間は秒以下である。ゾウリムシで温度を下げたときも同様である。頻度の回復に至るまでの時間はバクテリアでは 10 秒から数 10 秒程度、ゾウリムシでは数 10 秒から 100 秒程度である。方向変換の時間間隔の平均はこの 2 つの時間、速いレスポンスと遅いレスポンスのちょうど中間にある。バクテリアでは数秒、ゾウリムシでは 10 乃至

30秒である。このことは興奮と適応という2相性ダイナミックレスポンスが方向変換の頻度の変化として表現されるためには当然のことである。

ここで、前に導入した内部状態変数  $P$ 、 $Q$  のふるまいから上の事情を説明しよう<sup>1)</sup>。泳いでいるバクテリアやゾウリムシの環境は時々刻々変化する。 $P$  の変化が(14)に従うとして、 $\alpha_p$ 、 $\beta_p$  は変化する。そのときの  $p(t)$  は

$$p(t) = p(t_0) e^{-\int_{t_0}^t \alpha_p(t') dt'} + \int_{t_0}^t e^{-\int_{t'}^t \alpha_p(t'') dt''} \beta_p(t') dt' \quad (18)$$

である。この  $p(t)$  と  $t$  に存在する場所での  $p_\infty$  との差は、(18)で  $\beta_p = \alpha_p p_\infty$  であることを考慮し部分積分することによって、

$$p(t) - p_\infty(t) = \int_{t_0}^t e^{-\int_{t'}^t \alpha_p(t'') dt''} \left( \frac{dp_\infty(t')}{dt'} \right) dt' \quad (19)$$

と与えられる。この右辺を方向変換頻度  $f$  で  $+x$  方向、 $-x$  方向にいたりきたりしている細胞について計算すると近似的に

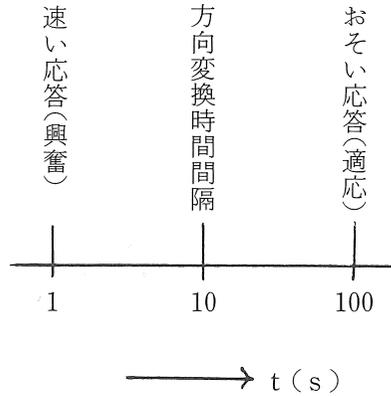
$$p(t) - p_\infty(t) = \pm \left( \frac{V}{\alpha_p + 2f} \right) \left( \frac{dp_\infty}{dx} \right) \quad (20)$$

がえられる。右辺の  $\pm$  は現在  $-x$  方向に泳いでいるか、 $+x$  方向に泳いでいるかに依存する。右辺の  $\alpha_p$ 、 $V$ 、 $f$  はいずれも現在の場所附近での  $\alpha_p$ 、 $V$ 、 $f$  の平均値である。この式は現在の状態変数  $P$  は現在いる場所から  $-x$  方向へあるいは  $+x$  方向へ  $\{V/(\alpha_p + 2f)\}$  だけ離れた場所附近の  $p_\infty$  の値をとっているという意味である。

もし  $\alpha_p \gg f$  ならば、 $P$  は平均的に  $V/\alpha_p$  だけ離れた場所の  $p_\infty$  の値をとる。さらにもし  $\alpha_p$  が十分大きく  $V/\alpha_p$  の距離では環境、温度  $T$  や誘引物質の濃度  $c$  がほとんど変らないときは  $P$  は現在いる場所の  $p_\infty$  に等しいとみてよい。すなわち  $+x$  方向、 $-x$  方向どちらに泳いでいる細胞も同じ場所では同じ  $P$  の値をとる。 $f$ 、 $V$  を決めるすべての状態変数についてこれが成立つならば  $f_+ = f_-$ 、 $V_+ = V_-$  となる。そして前に述べたように細胞の数密度  $n$  は速さ  $V$  に逆比例することになる。

次に、もし  $\alpha_p \ll f$  ならば、 $P$  は平均的に  $V/2f$  だけ離れた場所の  $p_\infty$  の値をとる。もし  $f$ 、 $V$  を決めるすべての状態変数についてこれが成立つならば、(20)から

$$\frac{f_+}{V_+} - \frac{f_-}{V_-} = \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{f}{V} \right) \right\} \cdot \frac{V}{2f} \times 2 \quad (21)$$



第7回 速い応答、おそい応答と方向変換時間間隔の時間関係

となる。(6)は直ちに積分できて、

$$n \propto \frac{f}{V^2} \quad (22)$$

がえられる。この右辺はブラウン運動の拡散定数  $D$  の逆数に相当する。すなわち細胞の数密度  $n$  は方向変換頻度  $f$  の大きいところ、あるいはみかけの拡散定数  $D$  の小さいところで大きくなる。良い環境へくると  $f$  を大きくし、 $D$  を小さくしてそこにとどまろうとするわけである。

上の議論は環境変化による状態変数の変化が速いか遅いか、すなわち  $\alpha_p$  が大きいか小さいか、くらべるべき相手は  $f$  であることを示す。もし状態変数  $P$ 、 $Q$ 、 $\dots$  の中に  $f$  よりずっと大きい  $\alpha_p$  をもつ  $P$  と  $f$  よりずっと小さい  $\alpha_q$  をもつ  $Q$  と両方が含まれているときは細胞の数密度  $n$  は  $1/V$  にも  $f/V^2$  にも比例しない。実際のバクテリアやゾウリムシはこのような場合に当る。

バクテリアやゾウリムシの走性行動は良い環境を探し、そこへ来たら泳ぐスピードを下げ、止まるといふ方針ではない。良い環境を探して来るが、来た後も良い環境の辺りをかなり広くあちこち泳いで環境が悪いところへ来たら引き返すといふ方針である。止まるといふやり方はいったん集まると、他により良い場所が現われても気がつかないことになる。ローカルベストにとらわれないためには常に広く探索している方がいい。彼らが住んでいる自然環境は決して一定でなく一様でない。

こう考えると上にのべたような反応の速度定数 ( $\alpha_p$ 、 $\alpha_q$  として  $f$ ) の並び方はバクテリアやゾウリムシにとって極めて重要である。第7図のように方

向変換の時間間隔の平均をダイナミックレスポンスの2つの時間、興奮と適応の時間のまん中におかなければならない。方向変換は確率的におこるので、それには何らかのゆらぎが関与しているはずである。そのゆらぎの大きさを適当にセットしなければならない。

## 8. ゆらぎの発生

方向変換のための信号は何であるか。ゾウリムシの場合は繊毛の打ち方の逆転をおこす信号はカルシウムイオンである。平生繊毛内のカルシウムイオンの濃度は低く、カルシウムイオンが細胞外から繊毛の中へ流入すると繊毛が逆打ちする。この流入は繊毛の膜にあるカルシウムイオンチャンネルを通しておこる。このチャンネルは細胞内の電位がプラスの方向へシフトすると開く。泳いでいるゾウリムシがときどき方向変換するのは細胞内電位がプラス方向へシフトするからであろう。

そこでゾウリムシの細胞内に毛細管電極をつつこんで細胞内電位を測定する<sup>5)6)</sup>。環境を一定して何も変化させないで電位をみると電位はゆらいでいる。平均約-30mVの電位があるが、はば数mVでゆらいでいてときどき小さなパルス状の変化を発生している。このパルス状ゆらぎがでると細胞表面の繊毛の一部分が逆打ちする。すなわち細胞は方向変換しようとする。

電位のゆらぎは2つの成分からなっているようにみえる。基本的ゆらぎの上にパルス状ゆらぎがのっている。基本的ゆらぎは広い周波数に拡がり、その幅を外のカリウムイオンの濃度を変えて測った結果によると、カリウムイオンチャンネルの開閉ゆらぎによるらしい。パルス状のゆらぎは上にのべたカルシウムイオンチャンネルの開閉のゆらぎによる。パルス発生の確率は基本的ゆらぎの刻々の電位に指数関数的に依存する。

パルス状ゆらぎのもとになっているカルシウムイオンチャンネルからみれば、基本的ゆらぎによってまわりの場がゆらいでいることになる。このチャンネルの開閉のゆらぎは次の式で記述してよいであろう。開いている確率をPとして

$$\frac{dP}{dt} = -k_-P + k_+ (1-P) \quad (23)$$

$$\left. \begin{aligned} k_+ &= k_{+0} e^{+\beta E(t)} \\ k_- &= k_{-0} e^{-\beta E(t)} \end{aligned} \right\} (24)$$

このE(t)は細胞内電位でこの電位がゆらぐと開閉のいったりきたりの速度定数がゆらぐとみる<sup>7)</sup>。上のようにE(t)について指数関数とおくのはチャンネルの開状態、閉状態の自由エネルギーが電場に比例して変化すると考えれば自然である。上式によれば電位のゆらぎが大きくなると開閉の平均頻度は大きくなり、かつ開いている確率は1/2へ向って大きくなる。またゆらぎに時間的非対称性が出てくる<sup>8)</sup>。

上のように電位のゆらぎが基本的ゆらぎとパルス状ゆらぎの2段階からなっていることはランダムな性質を残したまま方向変換というゆらぎの頻度を制御する巧妙なしかけである。方向変換のもとであるパルス状ゆらぎの頻度は細胞内電位の平均に依存するのはもちろんその基本的ゆらぎの幅によって鋭敏に変化する。

温度を25°Cから20°Cへ下げるとゾウリムシの細胞内電位はゼロの方へシフトしそれとともに基本的ゆらぎも大きくなるようにみえる。そしてパルス状ゆらぎがさかんに発生する。

ゾウリムシは電位の基本的ゆらぎの幅を適当な大きさにするためにそのゆらぎに関与するチャンネルの数を数千とし、チャンネル1ヶ当り流れるイオン量を大きくしている。

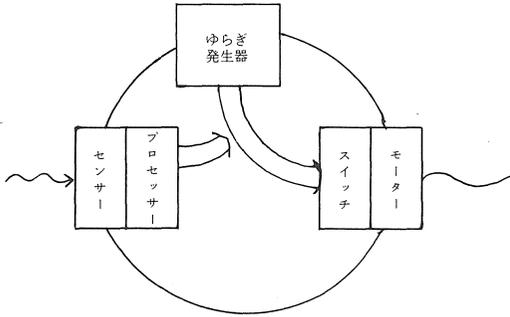
バクテリアではセンサーからモーター回転方向切替スイッチまでの間に数種類の蛋白質分子が介在している。おそらくある特定の分子が切替スイッチに結合するとスイッチONしてモーターの逆回転が起りやすくなると考えられる。スイッチにはこの分子が数ヶ結合できるとして、スイッチのまわりのこの分子の濃度がゆらぎ、結合数nがゆらぐ。スイッチのON状態及びOFF状態の自由エネルギーが結合数nに比例して変化すると仮定すると、ゾウリムシの電位の基本的ゆらぎによるパルス状ゆらぎ発生の場合と同じ議論ができる。すなわちスイッチON確率Pについて(23)と同じ式が成立ち、(24)の代りに

$$k_+ = k_{+0} e^{+n\beta E(t)} \quad (25)$$

$$k_- = k_{-0} e^{-n\beta E(t)}$$

とかける。ただし、バクテリアは1ヶのモーターの回転方向切替が直ちにバクテリア細胞の行動に直結する。確率Pで議論するより、その1ヶのON-OFFを議論する方がよい。

スイッチON-OFFの頻度を適当な大きさにするために、トランスミッター分子の濃度を低くし、結合数nを数ヶにしていると考えられる。



第 8 回 情報受容から運動制御までが  
間接的確率的回路の場合

(24)や(25)のようにゆらぎが指数関数として現われるのは「場のゆらぎ」という概念につながるもので一般的な意味をもつ。このようなゆらぎは単に加算的なゆらぎの場合とは違った効果をもつはずである。

## 9. 回路の構成

結局、バクテリアやゾウリムシのもつ分子機械回路は第 8 図のようになる。走性行動のためのシステムとしてもっとも特徴的なことは外からの情報、温度とか化学物質の濃度とかの情報の受容から運動制御までが直接的決定的につながってはいないことである。まず前提に泳ぎの方向変換のためのいわば自主的システムがある。しかもこの自主的システムは確率的に動作する。外からの情報はこのシステムの動きを調節する形になっている。すなわち従の立場にある。

これは前にのべたように、一定でなく一様でない自然環境の中でローカルベストにとらわれずに、常により良い環境を求めて探索するという目的に適っている。

自主的システムのもつゆらぎ発生の分子機械、環境変化に直ちに応答する分子機械、それにおくれて応答する分子機械などが適当な時定数をもってアレンジされている。単に感度がよければよい、応答が速ければよいというのではない。組合せが大切である。生きもののシステムは全体としてうまくいっているシステムである。

いわゆるバイオテクノロジーにはバイオセンサー、バイオプロセッサ、……バイオモーターなどの問題が含まれる。バイオセンサーの場合、バイオをまねしてあるいはバイオから学んでセンサーを作

ろうとする。感度の高い、特異性の高い確実なものというのが普通の行き方である。ある物質を感じし、信号を発生し処理し出力を出す。物質の一定の濃度に対して一定の出力を出す。他に介在する物質とかまわりの状況に左右されない方がいい。なるべく他の情報から遮断して自分の中のノイズを減らす。その上でしまわりの状況に依存して出力のレベルを変える必要があれば、そのためのアクセサリを付加する。このアクセサリも正確な動作をするように作る。

実際の生きものはそのようにはやっていない場合が多い。センサーなどはまわりから絶縁されていない。まわりとエネルギーをやりとりし、システムの中にゆらぎやサイクルをもち、そのゆらぎやサイクルをむしろ必須のものとして利用している。この方針が自然環境の中での行動のためには必然であるといってもよい。

バイオテクノロジーはこのような生きものの方針を取り入れることによって新しい発展をするのではなかろうか。

## 10. おわりに

以上の議論は文献(1)と(2)の仕事を基礎にして、生きもののもつ分子機械回路の特徴をのべたものである。理論的立場から、将来にむけて次の 2 つの問題がある。

細胞を内部状態変数をもちかつ確率的動作をする粒子とみなしてきた。上に述べたのはそのごく簡単な取扱いである。このような粒子の集団のより一般的な統計力学を建設する必要がある。そして観測事実から、関係式(9)(10)及び(11)(12)に相当するものを導く方法を確立することが望ましい。このことに関してはすでに研究が進められている<sup>9)</sup>。

次に、ゆらぎを指数関数として含む、物理的基礎の明確な過程の問題である。すでに(23)(24)の形の方程式の性質について解析された例はある<sup>9)</sup>。自然界ではゆらぎは何段階にも積み重ねられていく。下のレベルのゆらぎが上のレベルのゆらぎに場として作用する。故に(23)(24)の形あるいはそれに似た形は多くの現象でかなり一般的に現われると期待される。

この 2 つの問題はある程度重り合っていて、そこに基礎的で広い分野があると思われる。

文献

- 1) Oosawa F. and Nakaoka Y., Behaviors of Microorganisms as Particles with Internal State Variables, *J. Theor. Biol.*, 66, 747, 1977
- 2) Oosawa F., Kubori T. and Tsuchiya M., Fluctuation in Living Cells; Effect of Field Fluctuation and Asymmetry of Fluctuation, *Lecture Notes in Biomathematics*, 70, 158, 1987
- 3) Nakaoka Y. and Oosawa F., Temperature Sensitive Behaviors of *Paramecium caudatum*, *J. Protozool.*, 24, 575, 1977
- 4) Asakura S. and Honda H., Two-State Model for Bacterial chemoreceptor Proteins, *J. Mol. Biol.*, 176 347, 1984
- 5) 豊玉英樹：大阪大学基礎工学部博士論文(1981)
- 6) Majima T., Fluctuation in membrane potential of *Paramecium*, *Biophys. chem.* 11, 101 (1980)
- 7) Oosawa F., Effect of Field Fluctuation on a Macromolecular System, *J. Theor. Biol.*, 52, 175, 1975
- 8) 四方義啓：日本生物物理学会. 年会講演(1988. 10月)
- 9) Watanabe H., Some Aspects of Oosawa's Equation, *Lecture Notes in Biomathematics*, 70,167, 1987.

(受理 平成元年 1月25日)