

Difference Detector

として機能する酵素 とその生物の発生に於ける役割の可能性

京都大学 理学部 生物物理 岡部秀彦

1. Introduction

Retina-tectal fiber conjunction は形態形成に関する諸現象の中でも、最も多くの興味を集めているものの一つである。その理由の一つは、この問題が神経細胞の標的との結合と、極めて正確な組織の座標づけ、そして興味ある、再生のパターンという、発生学の大きな三つの問題を、一つに集約している点にあり、もう一つはこの現象に関する極めて優れた、そして刺激的な諸実験が存在している点にある。

この現象の生物化学的なメカニズムを解明するために、精力的に研究が行なわれているとはいえ、その完全な解決にはまだ日時を要するように思われる。一方、種々概念的モデルがこの問題に関して考えられているが、その多くは、座標づけと再生パターンを扱うものであり、またその分子的機構による実現可能性についても具体的な *suggestion* に乏しい。

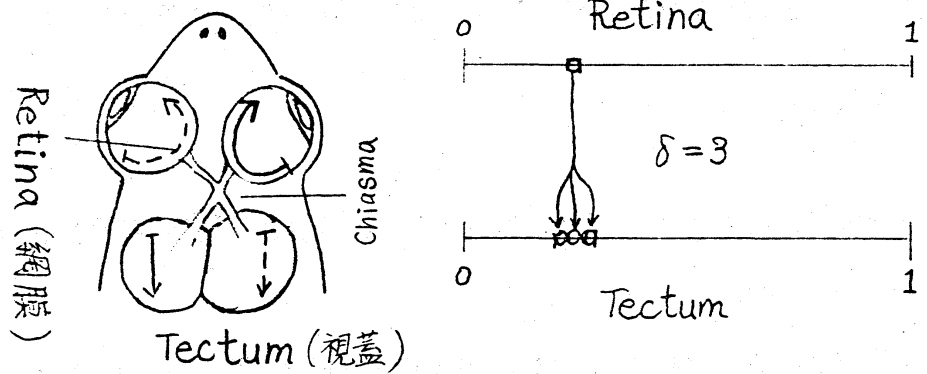
ここに述べる酵素モデルでは標的との正確な結合を問題とし、さらに、分子機構として何を要求し、それによって、どれ程の正確な結合がもたらせ得るかを考え、他の可能なモデルについての同様な評価を行うことにより、それらとの比較を行なう。

2. Facts

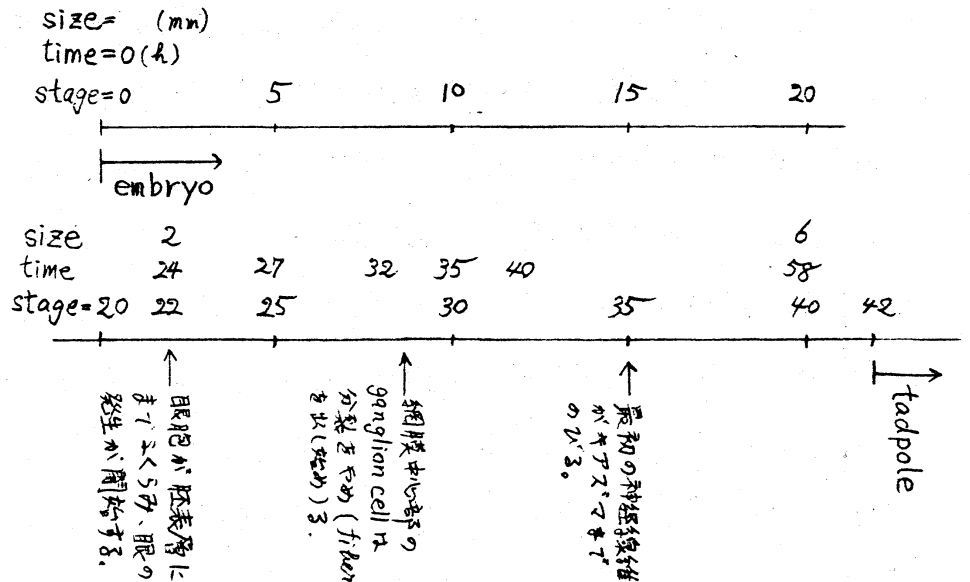
まず、これまでに知られている主な実験の結果の概略をまとめてみよう。

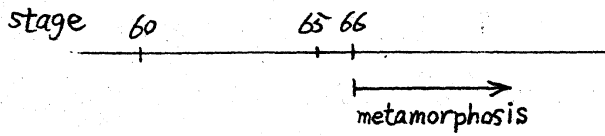
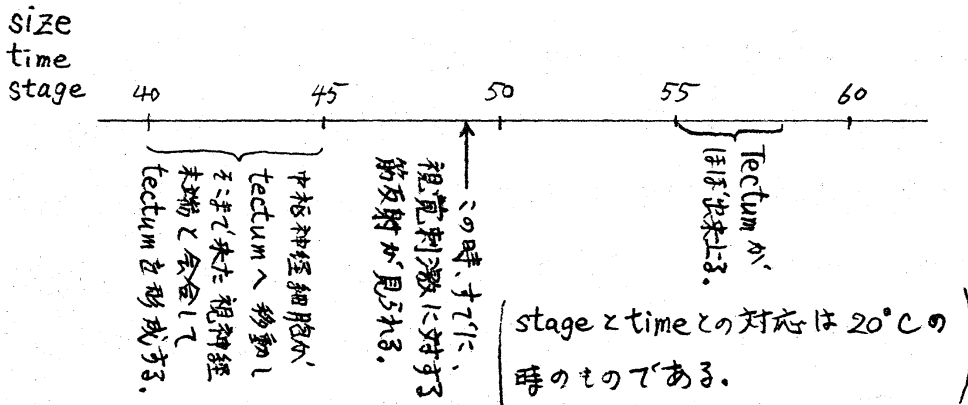
A. 脊椎動物においては、眼の網膜の視細胞から、脳の視覚の第一次刺激受容域へ、視神経の極めて正確な投射が存在しているといわれている。即ち、網膜面と、二次元的な広がりを持つ受容域との間に、幾何学を保存した投射が存在している。但し(例えば、ヒトの場合)網膜直径の約 $\frac{1}{10000}$ に対応する一視細胞からの刺激が受容域の直径に対して、どれ程の大きさの範囲を主に刺激しているかということに対して、今筆者は十分な知識を持っていない。しかしこの値は、Gaze 等の実験を考慮しても、 $1/6 \sim 1/10$ を越えないことは明らかである。視細胞の比直径 d_R に対するその投射域の比直径 d_T の比 $\delta = d_T/d_R$ が 1 である必要はないことに注意が必要である。一方、 δ が大きい値(例えば 20 以上)を取った時、(人間の場合に実際観察されるように) 一つお

て隣接する二つの視細胞への刺激を二つの異なる点として知覚できるという現象は、(少なくとも視神経が同一種の fiber から成り、その刺激が同様に処理されていると考える限り) かなり説明困難に思われる。



B. [以後の実験結果はすべてカエル (*Xenopus laevis*) に関するものである。] カエルにおける眼・神経系の発生の過程は次のダイアグラムに示される通りである。



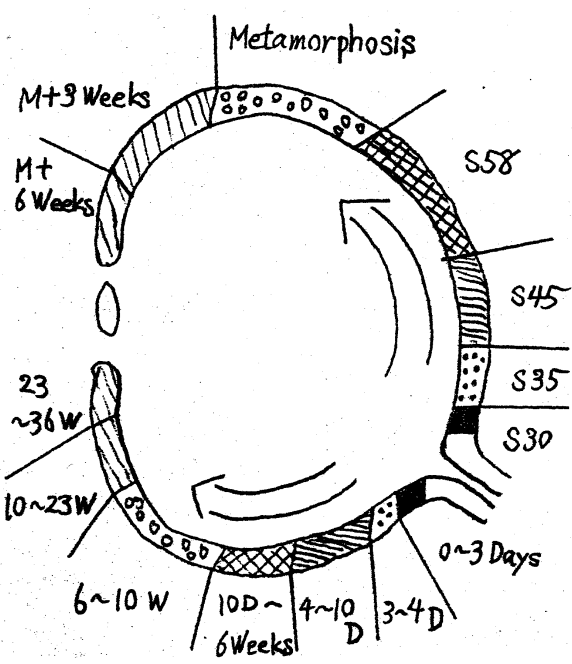


Retina は stage 28 において、直径中に 20~30 の ganglion cell を含み、中心部では分裂が停止して、神経の伸長が開始する。以後常に分裂は組織の辺で行われ、中心に近い順に、分裂停止して視神経をくり出す。視神経が

tectum に達するには、15時間を要する。

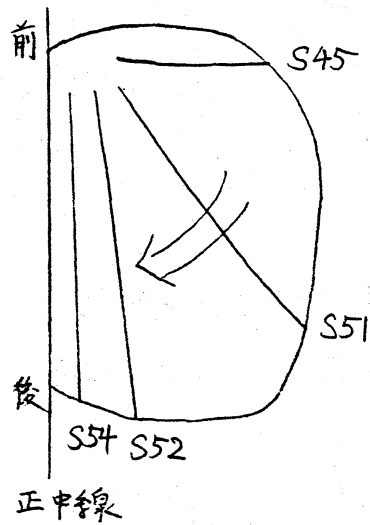
赤道断面中の ganglion cell の数は S28 で上述のように 20~30, S61 で 200 程、成体で 300~400 である。

(従って成体での全



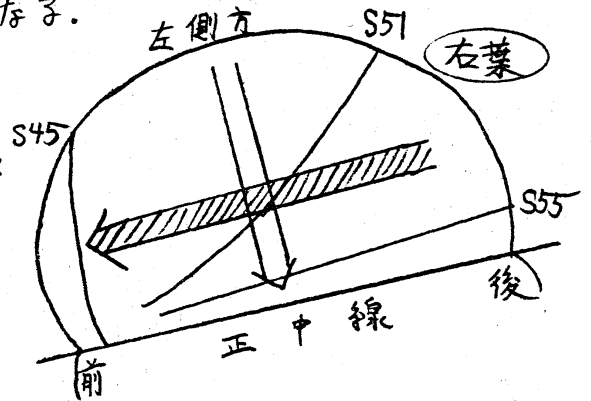
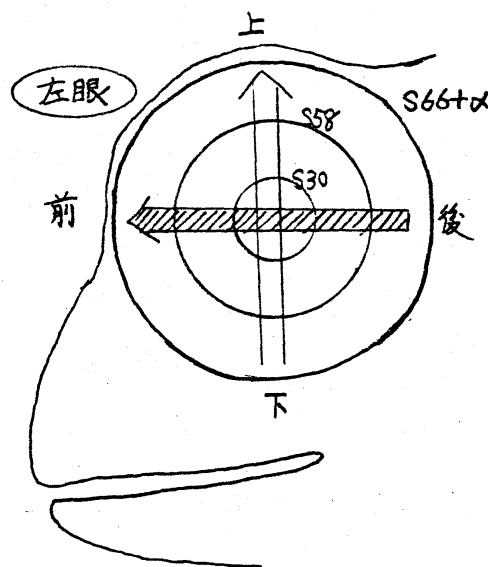
ganglion cell 数は約10万となる。)

他方、tectumの発生は予定域基底膜上で脳から移動して来た神経細胞が、視神経末端と結合して原基を形成することによって始まる。(S30で眼を除き、視神経が到達しないようになると、tectumは著しく小さいものだけにしか發育しない。)



その発生は左図のように、正中線から押し出すように行なわれるので成体では、正中線に近い部分ほど、後でできたこととなる。細胞分裂が停止するのはS58である。

以上の發育パターンに、視覚投射の対応を重ねて描くと下図のようになる。



(背中上方から見たtectum)

この図より次の二つは明らかである。

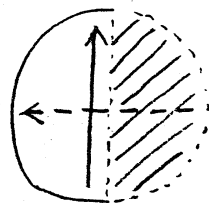
- 1) 投射のパターンと発生のパターンとの間に直接のつながりは認め難い。
- 2) Tectum は視神経の到着によって発育を開始するが、急速に発生するため、それが完成した時点においても、まだ多くの視細胞はそれから後に形成され、視神経を tectum に送るのである。しかも既に結合した視細胞は、S49 (tectum の完成よりも早い!) においてインパルスを送っている。

C. カエルの眼及び視神経は 大きな再生と回復の能力を持つため、様々の切除・移植実験を行なうことができる。種々の実験の主な結果を簡単にまとめると次のようになる。

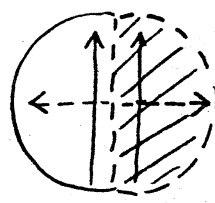
- 1) 発生初期に左右眼を交換移植したり、一度取り出してから、元とは回転した置き方で戻したりすると眼はその新しく置かれた位置に適応するように自己を修正し、結果としては、正常な *Retino-tectal conjunction* が形成されるが、移植の時期が遅いと、眼は手術以前に置かれた位置の情報に固着して、tectum への投射を行ない、その結果、例えば 90度 回転させた眼を持つカエルは実際には鼻先にいる虫を捕えようとして、真上に飛び上ってしまうことになる。このようにお子時点までは、位置情報は新しい状況によって書きかえ可能であり、その時点以後は書きかえ

が不能で、固定された状態に存す。しかもこの二つの状態は、眼が経験した時間によってのみ定まっており、眼を初期に切り取って、より *stage* の進んだ体へ移殖しても、眼は適応できるが、逆の場合には眼は新しい位置情報を取り入れることはできない。また、眼を初期に切り取り培養しておくで、元の位置情報に従って、同じ時点で情報の固定が起る。奇妙なことには、前後方向と上下方向では固定の起る時点が異っており、前者は S28/29、後者は S29/30 において固定される。

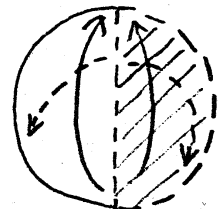
2) 位置情報の固定が起る前又は後に、眼原基の半分を切りと、眼はやがて再生し、*conjunction* を作るが、その際、再生部分が
 i) 正常に補なわれる、ii) 残された部分の鏡像が再生される、
 iii) ひどく乱れたパターンを作る、という三つのケースが、情報固定の前の処理でも、後の処理でも生起する。



i) normal
regeneration



ii) mirror
image



iii) "cartwheel"

再生パターンについては、これと極めて類似・連関すると思われる現象・問題が ショウジョウバエの *imaginal disc*, ゴキブリの足, イモリの肢, プラナリアの全体、等の再生に関しても

存在している。

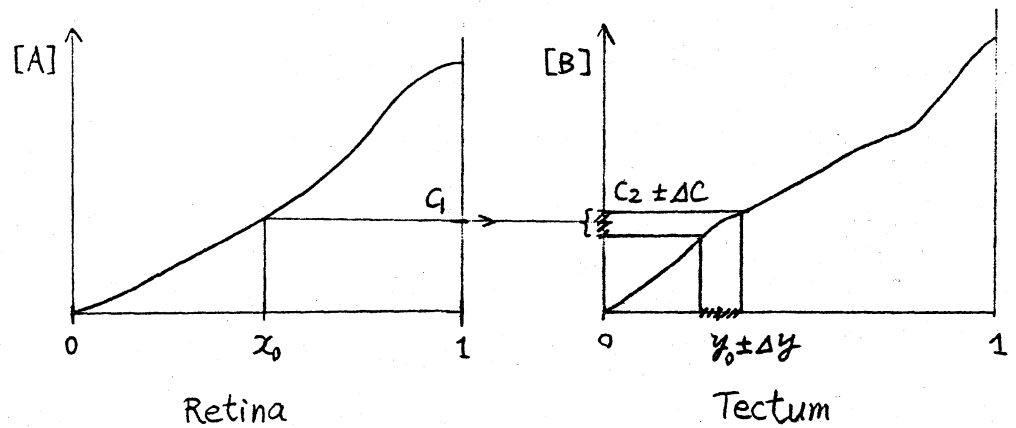
3. Model for Conjunction Formation

これまで、この問題において、種々の数理モデルの関心は、特定の時点において位置情報が固定されることと、奇妙な再生パターンの説明とに向けられており、結合の形成に関しては " --- にして、物質 A が retina でこのような濃度勾配を持ち、その結果 tectum における物質 B の濃度勾配により座標値と同じ座標値を持つ細胞が結合することになり --- " とあっさり片付けてしまう場合がしばしば見られた。(逆に、結合のメカニズムを中心にしたモデルでは、情報固定や再生パターンの説明がうまくされていない場合が多い。)

筆者は、ここに適当な仮説を補うことによって、始めて、化学勾配モデルをこの Retino-tectal conjunction の total なモデルになると考える。又、それによって他の種々の異なるメカニズムに基づくモデルとの比較が可能になると思った。実際、筆者がこのモデルを考えた動機は、この点を "回避して" いるのではないかという、化学勾配モデルに対する強い疑念にある。従って、化学勾配を利用する最も強力な、結合相手の識別手段にさえ、どれだけの限界があるかを示すことが、当初の目的の一つであった。

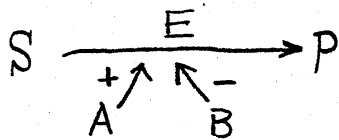
化学勾配モデルが要請している (または暗に仮定している)

結合のルールは(最も単純な形では)次のようなものであろう。



上図では $C_1 = C_2$ としたが、一般には $C = f(C_1) \pm \Delta C$ を濃度として持つような位置 $y_0 \pm \Delta y$ に x_0 からの fiber が結合すればよいわけである。但し、 f は単調増加関数である。バックグラウンドとなり得る化学反応を色々考えてみれば $f(C_1) = kC_1$ とするのほかに plausible であると思われる。我々が求めるメカニズムは $|f(C_1) - C| < \Delta C$ が成立するか、否かを何らかの化学変化で手せはよい。所で、input つまり C_1, C_2 から output までに含まれる反応のステップ数が多い程、i) 速応性に欠け ii) 途中のステップで他の経路からの物質の流入・流出や、途中のステップの酵素の saturation 等で、情報を失なう可能性が高くなる。従って、我々は、ただ一ステップの反応で、"Then and There" で output を出す、次のようなモデルを考察することにした。(より、小さ

な ΔC に対して正確な応答を与え、従ってより精密な分解能をも
 って、結合形成ができるようなメカニズム—— *Cancellation*
mechanism を我々は考えたが、他の理由によって、これは
plausible ではない。これについては後に説明する。))



これによって、SからPへの酵素Eによる転換が進行す
 れば $A \gtrsim B$ を、停止すれば $A \lesssim B$ が示されたことにな
 る。後にもうように、このようなシステムを二つ組み合わせれ
 ば、命題 $A \doteq B$ が化学変化により表現できる。ここで、
 Pの有無が、できる限り "Yes, No" とはっきりした形で出る
 ためには、この反応はAとBの差に敏感な、"*Differential*
Amplifier として機能する必要がある。そのためには、特性
 曲線にS字性のある *Allo-steric polymer enzyme*
 を考えればよい。という訳で、我々は *Wyman-Changoux-*
Monod の *2-states model* に基づくモデルをとる
 ことにした。実際に *activator* と *inhibitor* の両方を
 持つ *allo-steric polymer enzyme* は多く報告されて
 いるので、我々のオリジナリティーは、そのような酵素のどのよう
 な特性をとらえるか、という点にのみあると思われる。

このような酵素として次の二例をあげる。

1.1.1.39

MALATE DEHYDROGENASE (DECARBOXYLATING)

(L-Malate: NAD oxidoreductase (decarboxylating))



Ref.

Equilibrium constant

$$\frac{[\text{pyruvate}] [\text{CO}_2] [\text{reduced NADP}]}{[\text{L-malate}] [\text{NADP}]} = 5.1 \times 10^{-2} \text{ M} \quad (\text{pH } 7.4, \text{ NaHCO}_3, 22-25^\circ) \quad (1)$$

Molecular weight

source	value	conditions	
<i>Ascaris suum</i> (roundworm)	250,000 [4]	pH 7.5; gel electrophoresis (SDS); gel filtration	(2)

Specific activity

<i>A. suum</i> (100 x)	15 L-malate (with NAD as the cofactor; pH 7.4, triethanolamine, 25°)		(2)
------------------------	--	--	-----

Specificity and Michaelis constants

The enzyme (*A. suum*) could utilize NADP (0.25) in the place of NAD (1.00). It did not catalyze the decarboxylation of oxaloacetate in the presence of NAD or NADP. It required Mn^{2+} or Mg^{2+} for activity. (2)

The enzyme (*Streptococcus faecalis*) required Mn^{2+} (partially replaced by Mg^{2+}) and NH_4^+ for activity. (3)

source	substrate	K_m (M)	conditions	
<i>S. faecalis</i>	malate	1.1×10^{-4} (a)	pH 8.6, Tris	(3)
	NAD(b)	5.0×10^{-2}	pH 8.6, Tris	(3)
	pyruvate	3.6×10^{-2}	pH 8.6, Tris	(3)

(a) in the presence of Mn^{2+} . In the presence of the less effective activator Mg^{2+} a value of 6.8×10^{-4} was obtained.

(b) NAD (1.00) could be replaced by NADP (0.05).

Malate decarboxylase has also been isolated from cauliflower bud mitochondria; it has similar properties to the enzymes from *S. faecalis* and *A. suum*. It was stimulated by low concentrations of CoA. (4)

Inhibitors

The enzyme (*A. suum*) was inhibited by NH_4^+ ; high concentrations of Mg^{2+} partially abolished the inhibition. (2)

The enzyme (cauliflower) was inhibited by reduced NAD and oxaloacetate. (4)

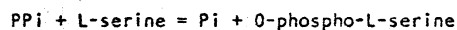
References

- Harary, I., Korey, S.R. & Ochoa, S. (1953) JBC, 203, 595.
- Fodge, D.W., Gracy, R.W. & Harris, B.G. (1972) BBA, 268, 271.
- London, J. & Meyer, E.Y. (1969) J. Bacteriol, 98, 705.
- Macrae, A.R. (1971) BJ, 122, 495.

2.7.1.80

PYROPHOSPHATE-SERINE PHOSPHOTRANSFERASE

(Pyrophosphate: L-serine O-phosphotransferase)



Ref.

Equilibrium constant

$$\frac{[\text{Pi}][\text{O-phospho-L-serine}]}{[\text{PPI}][\text{L-serine}]} = 950 \text{ (pH 7.7, Tris, } 37^\circ + 1\text{mM MgSO}_4\text{)} \quad (1)$$

Molecular weight

source	value	conditions	
<i>Propionibacterium shermanii</i>	65,000	Sephadex G 200	(1)

Specificity and Michaelis constants

source	substrate	K_m (M)	conditions	
<i>P. shermanii</i>	PPi(a)	1.0×10^{-3}	pH 7.8, Tris, 37°	(1)
(purified)	L-serine(b)	1.9×10^{-4}	pH 7.8, Tris, 37°	(1)
102 x)	Mg ²⁺	2×10^{-4}	pH 7.8, Tris, 37°	(1)

(a) PPi (1.00) could be replaced by tripolyphosphate (0.32) but not by the 5'-di- or triphosphates of adenosine, cytosine, uridine or guanosine or by 4-carboxyphenylphosphate or 4-nitrophenylphosphate.

(b) L-serine (1.00) could be replaced by N-chloroacetyl-L-serine (0.19); glycyl-L-serine (0.16); L-threonine (0.08); α -methylserine (0.07) and DL-homoserine (0.07) but not by N-acetylserinamide; isoserine; serinol; ethanolamine; L-serylglycine; glycine; L-cysteine; hydroxypyruvate; D-serine; glycerol; glucose or Tris.

Mg²⁺ (1.00), which is required by the enzyme, could be replaced by Mn²⁺ (0.34) or Co²⁺ (0.42). Ca²⁺ was a strong inhibitor. The enzyme does not require pyridoxal phosphate. (1)

Inhibitors

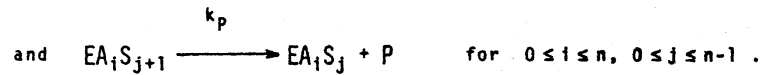
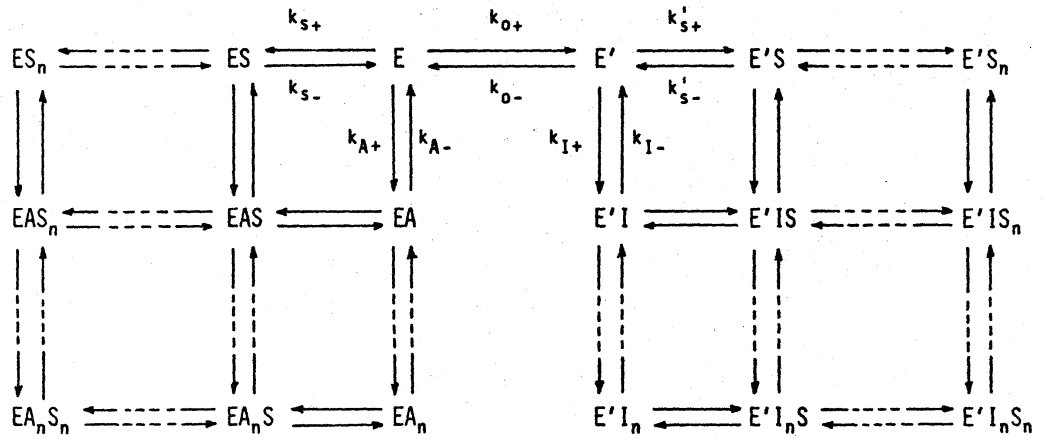
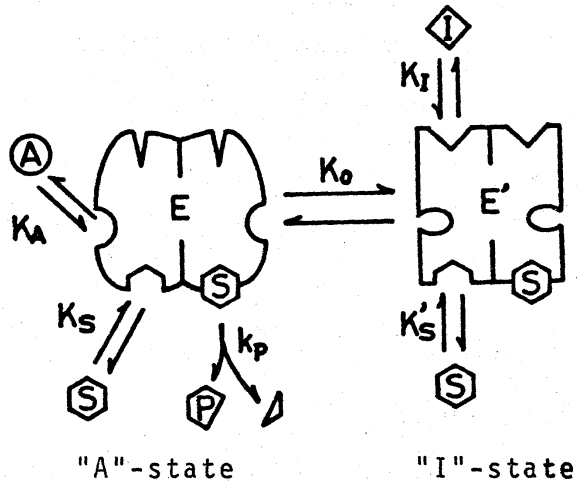
source	inhibitor	type	K_i (M)	conditions	
<i>P. shermanii</i>	glycine(a)	C(L-serine)	8×10^{-4}	pH 7.8, Tris, 37°	(1)
	Pi	C(PPi)	-	-	(1)

(a) D-serine and L-alanine were also inhibitory but isoserine; hydroxypyruvate; β -alanine; ethanolamine and acetate were not.

References

- Cagen, L.M. & Friedmann, H.C. (1972) *JBC*, **247**, 3382.

酵素のモデルは下の図及び反応式に示される。



$$K_0 = k_{o+}/k_{o-} \cdot K_A = k_{A+}/k_{A-} \cdot K_S = k_{s+}/k_{s-} \cdot K_I = k_{I+}/k_{I-} \cdot K'_S = k'_{s+}/k'_{s-}$$

即ち、activator は酵素が catalytic である "A"-state を安定化し、inhibitor は non-catalytic である "I"-state を安定化する。（"I"-state での基質 S との結合はモデルの特性に非本質的であり $K_S' = 0$ として何等、さしつかえない。）

生産物 P の生産速度 v_p は以下のように表わされる。

$$v_p = \frac{n k_p E_0 K_S [S] (1 + K_A [A])^n (1 + K_S [S])^{n-1}}{(1 + K_A [A])^n (1 + K_S [S])^n + K_0 (1 + K_I [I])^n (1 + K_S' [S])^n}$$

但し、 E_0 は酵素分子総量の濃度、 n は "concerted transition" を行なうサブユニットの数である。（つまり酵素 E は "n-mer" である。）

最大生産速度に対する比を著えれば

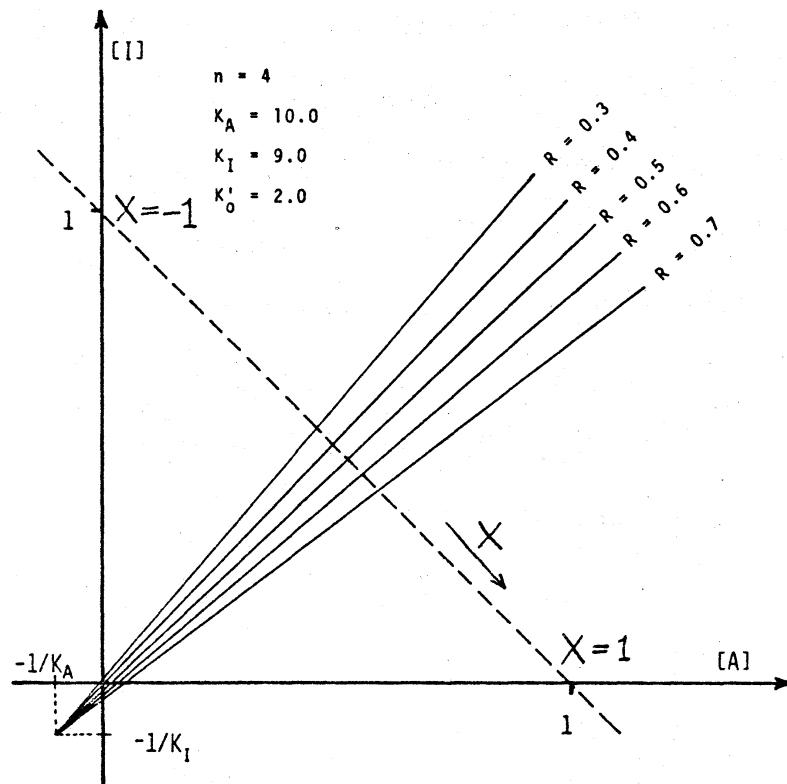
$$R = \frac{v_p}{v_{max}} = \frac{(1 + K_A [A])^n}{(1 + K_A [A])^n + K_0' \cdot (1 + K_I [I])^n}$$

ここに、

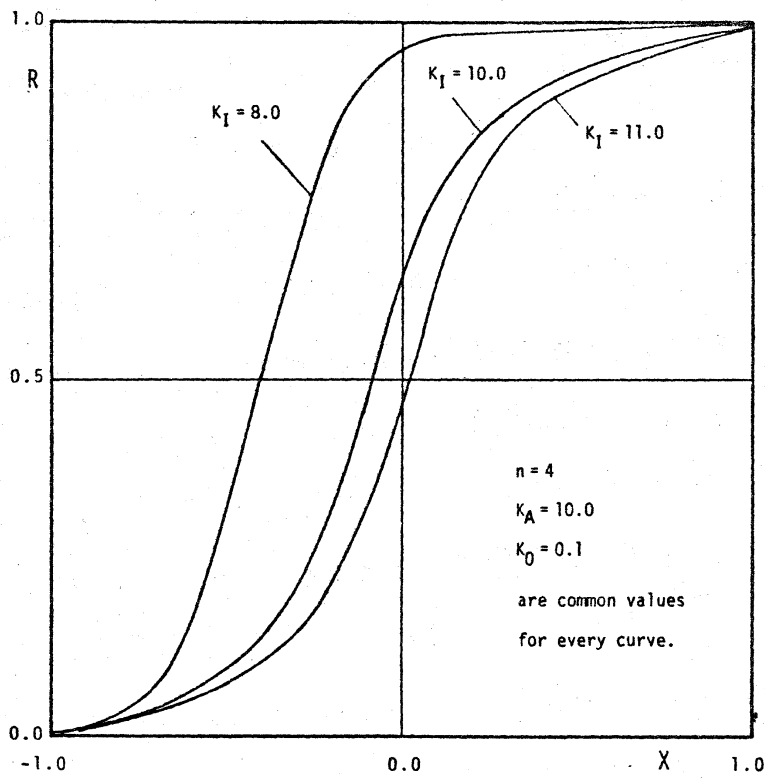
$$v_{max} = \frac{n k_p E_0 K_S [S]}{1 + K_S [S]}, \quad K_0' = K_0 \left(\frac{1 + K_S' [S]}{1 + K_S [S]} \right)^n$$

である。S は一定レベルに保たれているものと以後考える。

[A][I]-平面に R の等高線を描くと次ページの図のようになる。等高線は厳密に、一点 $(-1/K_A, -1/K_I)$ で交わる直線群となる。[A], [I] が $1/K_A, 1/K_I$ に比して十分大きい所では、等高線は原点を通るものと見做せ



る。無次元化するため、 $[A] + [I] = C$ として、この値が一定である直線（上図の点線）での断面を考え、 $X = ([A] - [I]) / C$ を変数として考える。（次図） C が大きくなるにつれ、断面は一つの曲線に収束する。 $R = 1/2$ となる時の $[A]$, $[I]$, X の値を $[A]^*$, $[I]^*$, X^* とする。数値計算例から分るように、この断面の変曲点、即ち、最大傾斜点（=最大増幅率点）と X^* は極めて近いので、 X^* における傾斜も最大増幅率に極めて近い値を取る。



$$\frac{[I]^*}{C} = \frac{1-X^*}{2} = \frac{K_A + (1 - K_0'^{\frac{1}{n}}) / C}{K_A + K_I K_0'^{\frac{1}{n}}} \xrightarrow{C \rightarrow \infty} \frac{K_A}{K_A + K_I K_0'^{\frac{1}{n}}}$$

$$\left. \frac{\partial R}{\partial X} \right|_{X=X^*} = \frac{n}{8} \frac{K_A \cdot K_I + (K_A + K_I) / C}{\left(\frac{1}{C} + K_A \cdot \frac{[A]^*}{C} \right) \left(\frac{1}{C} + K_I \cdot \frac{[I]^*}{C} \right)}$$

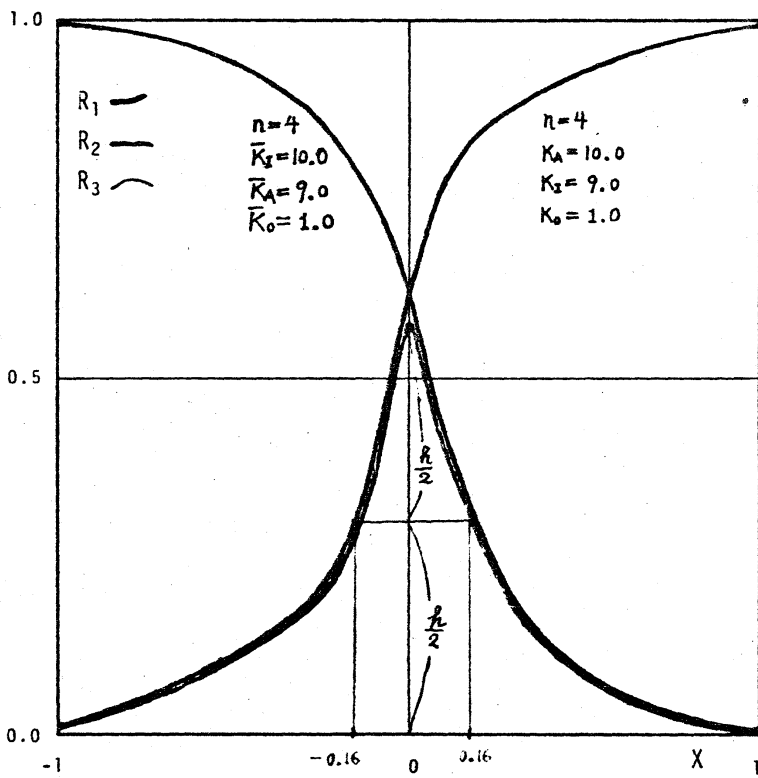
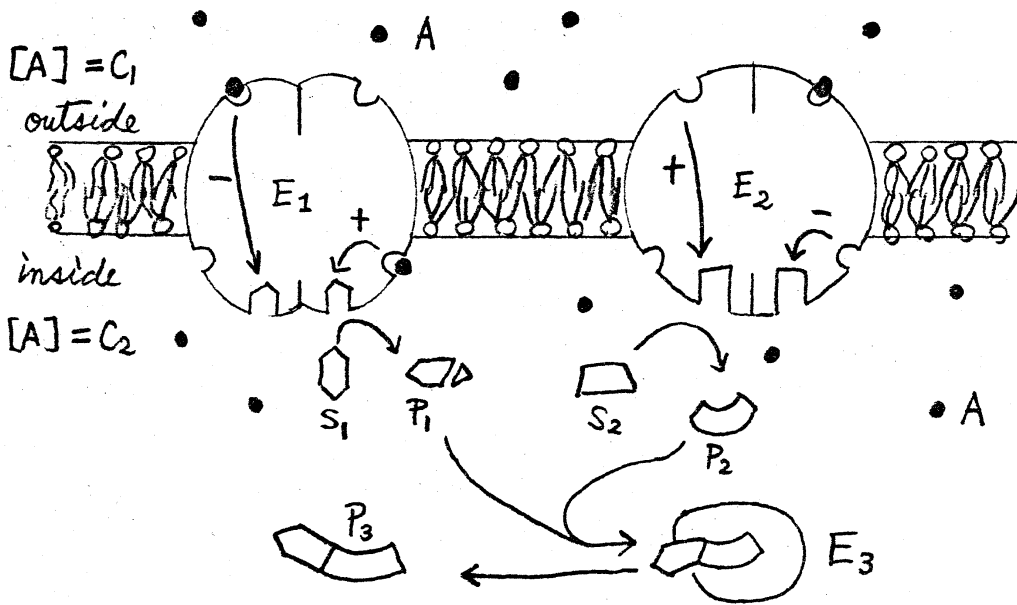
$$\xrightarrow{C \rightarrow \infty} \frac{n}{8} \cdot \frac{1}{\frac{[A]^*}{C} \cdot \frac{[I]^*}{C}} > \frac{n}{2}$$

となり、次のようなことが分る。

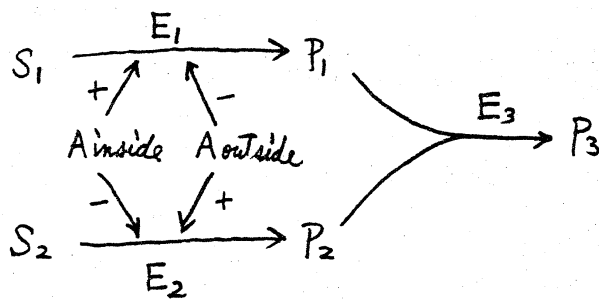
- i) C が十分に大きい時、相対濃度における *switching point* $\frac{[I]^*}{C}$ は K_A, K_E, K'_0, n へのみ *depend* する。
即ち、入力に対して安定した動作を示す。
- ii) 増幅率は n によって定まる。しかも $n \geq 2$ でなければ、この効果はない。(i)の性質は $n=1$ でも存在する。)
- iii) K'_0 に対する動作特性の *dependency* は n が増加すれば、どんどん小さくなる。結果として、

$$K'_0 \frac{1}{n} = K_0 \frac{1}{n} \cdot \left(\frac{1 + K'_S[S]}{1 + K_S[S]} \right)$$
が S による動作の変動の *order* であるから、 $[S]$ を一定のレベルに保つことが、動作の安定性に不可欠であり、言い換えれば、 $[S]$ によって、*switching point* が自由に操作できることにもなる。 $K_S, K'_S \ll 1$ なる、動作は安定である。
- iv) 等高線から明らかのように、 P のあるレベル以上の生産は、命題 $k[A] > [I]$ の成立に対応する。

元に戻って、 Δy は ΔC の値自身が、 y, C に *depend* することは、モデルの要請において許容されるので、 $\Delta C \propto C$ とすれば、要請される命題は「 $k_1[A] < [B] < k_2[A]$ 、 $k_1 - k_2 \ll 1$ 」と書き換えられることは明らかであり、一方この命題が、上の iv) によって、二つの酵素によって実現されることは明らかである。これを次の図とグラフに示す。



E_1 及び E_2 は膜に存在する酵素であり、回転しない。従ってその膜外に面した A との結合部位と、膜内に面した結合部位とは峻別されている。 E_1 は膜外部位に結合した A から、inhibition を受け、膜内部位に結合した A から activation を受ける。 E_2 では逆である。A の膜外と膜内の濃度を C_1 と C_2 とすれば、前ページの (iv) より、 P_1 の生産 $\Leftrightarrow k_1 C_2 > C_1$, P_2 の生産 $\Leftrightarrow k_2 C_1 > C_2$ である。

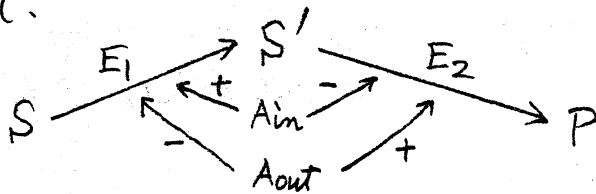


従って、例えば、 $\frac{1}{k_2} < k_1$, $k_1 - \frac{1}{k_2} \ll 1$ なら、 P_3 は
命題 $\frac{1}{k_2} C_2 < C_1 < k_1 C_2$ を示すことになる。

P_1, P_2 の E_3 への結合係数が極めて高く、すみやかに P_3 へ変化されるなら、 P_3 の生産速度は $\max\{P_1 \text{ の生産速度}, P_2 \text{ の生産速度}\}$ より僅かに小さいだけであるので、それをプロットすると、前ページのグラフのようになる。 P_3 の生産速度がある値を越えることが、結合形成のための一連の反応の trigger になるとして、この threshold が、系全体の動作のゆらぎに対する安全率を見て、 $\frac{1}{2} v_{P_3 \max}$ にあるとすれば、この系で

行なわれる結合は、グラフより $2 \times 0.16 / 2$ で、全体に対して 0.16 の広がりを持つことになる。($n=4$ の時)

もし、 K_{ES} が極めて小さな値を取るのなら、Page 17, iii) によって、



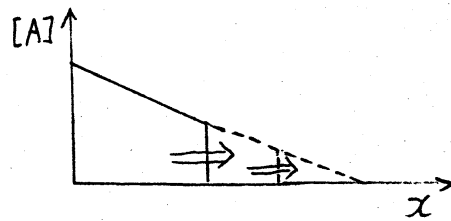
というダイアグラムで表される系でも、同様の機能が行なわれる。

系の諸定数及び S のレベルの安定度についてもっと信頼度が高ければ、それだけ、 P_3 に対する *threshold* を高くすることができ、その結果、結合の分解能はそれだけ高くなり、低い δ の値を達成できることになる。しかしながら、種々のゆらぎの原因を考慮して、全体に対する結合の広がりが 0.1 を大きく下回ることにはなさそうに思われる。但し、*threshold* が時間とともに徐々に増加して、結合を荒っぽいものから、精密なものへ、*refine* してゆくという仮説は可能である。この考えによれば、恐らくかなり高い分解能が期待できる。

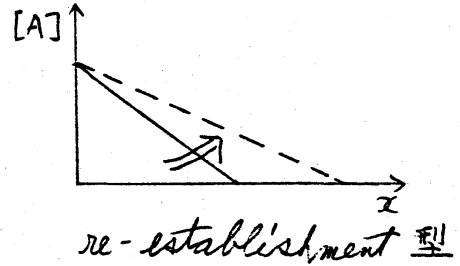
このモデルにおいて、*retino-tectal conjunction* は、次のように説明される。

i) $S30$ 前後に、*retina* の *chemical gradient* が最終的

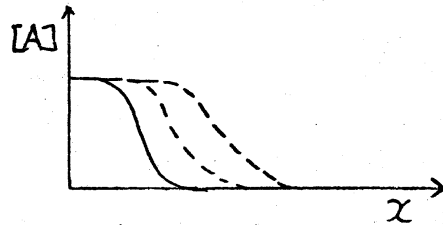
に方向づけられ、以後保持される。網膜の生長に伴う、
勾配の変化は、次図のいずれかであろう。



予定勾配型



re-establishment 型



局所勾配型

- ii) [A] のレベルは軸索流によって視神経先端に伝えられる。
- iii) tectum での [A] の勾配についても、上のようないくつかの可能性はあるが、少なくとも、大多数の fiber は tectum がほぼ、できうる S55 以後に到着するのでこれらについては、問題がない。fiber 末端は $[A]_{in}$ ($= [A]_{retina}$) と $[A]_{out}$ ($= [A]_{tectum}$) が前に述べた関係を満たす点を見つけて、接着・結合を行なう。

我々は、今、情報の固定や再生パターンをどのような、
gradient (field) formation mechanism で説明す

るかについては触れないが、我々はこの点について、十分なモデルをまだ立てていないことと、既存のモデルは、発育パターンと再生パターンがこの問題では同時に同じ場所を舞台に、からみあっていることを十分に考慮したり、説明したりしていないことを述べておく。

Retinaでの勾配と tectumでの勾配を同じ物質Aに帰着させたことについては、二つの理由がある。

- i) 情報を担う物質種の節約になること。実際、分化の軸は、体の至る所にあつて、夫々に異なる分子種が必要になることは望ましくない。位置情報を担う物質であるためには、様々の制約があるので、それらを満たす分子種は、あまり多くはないのである。
- ii) この酵素が適当な値を持つためには、一般には、 K_A と K_I の値がかなり近いことが必要である。もし、activation siteと inhibition siteの付近のアミノ酸配列(即ち、対応するDNA塩基配列)が、ヘモグロビンの α 鎖と β 鎖のように、同一の配列が、進化して Duplication・Differentiation (ちものた)と考えると、 K_A と K_I が極めて近い値を自然に取ることとなり、都合がよく、進化過程としても plausibleである。

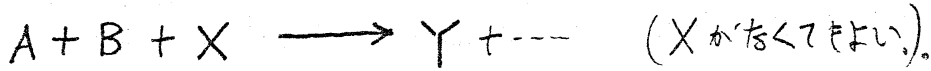
我々のモデルは $\Delta C/C$ を検出することになりため、空間的に一様な結合を得ようと思えば、化学物質濃度は指数曲線に従って分布しなければならぬ。これは一般に、様々な場合の、反応・拡散化学方程式の解の形と（特に C の値の大きい所で）矛盾する。しかしながら、生体内での物質移動が、簡単な、空間一様な Diffusion eq. に従うのではなく、*active transport* に大きく依存すること、及び、本当に必要な所に、シャープな分解を与え得るような、勾配の型（局所勾配型, *re-establishment* 型）の可能性を考えれば、このことが真に大きな障害となるかどうかは分らない。また、我々の得た分解能でも、細胞数十個の大きさの（一次元の）場を ± 1 cell 程度の誤差で正しく認知結合できるように分解することは、辛うじて可能であるが、この場のサイズは実は、発生の諸モデルケースにおいて、むしろ普通のサイズなのである。（see, L. Wolpert）

4. Other Models for Conjunction Formation

A. Cancellation mechanism

$[A]=C_1$ と $[B]=C_2$ が等しいか否かを知る、最も簡単な方法は、両者が等しくて反応して消費されるような化学反応

があるとするはよいのである。即ち、



(勿論 A と B が元対称の場合で反応するというように一般化できる。) 結果として A または B の残余があるか否かを、高い精度で検知することが容易なのは、滴定曲線の理論から見られる通りである。従って、場の分解能の点では最も優れたモデルと言える。このモデルの致命的欠陥は、それが、座標値に対応する物質を消費してしまうため、" $[A] \doteq [B] ?$ " の問の結果に俾わらず、二度と同じ質問を繰り返せない点にある。

また、細胞は、"滴定" 前と後で全く異なる A, B への反応性を持つ必要があるため、"滴定" の実施に連動した、切り換えのための機構も必要となる。適当な clock (oscillator) を用いて、繰り返し、"滴定" を行なうことも考えられたいではないが、いずれにせよ、やっかいなシステムになることは間違いない。

B. Surface adhesiveness mechanism

これは様々の細胞生物学の現象において見られる"事実"であり、発生の諸問題においても極めて有力視されている mechanism である。しかし、今の問題の場合、必ずしも有効とは思えない点がある。後に手ず、いくつかの、cell の CODE expression において、最後の結合機構をこの表面接着性に求

めた場合、同じ問題が生じるのであるが、例えば場を30等分
 するとして、(±1 cellの誤差は認めて) 表面糖タンパクが
 100% 相補的である場合と、90% 相補的である場合を、
 区別し、前者では結合、後者では非結合という結果にならねば
 ならないのであるが、細胞が他所へ動こうというのに対する、
resistance が異なるというような、力学的な、荒っぽい判別
 法が果してそれ程鋭敏かつ定常的なものになり得るであ
 るうか。例えば、全接着力は接着面積と強く関係するので
 あるが、それが刻々変化するのであるから、簡単にこの点を解決
 するのは困難に思われる。また、今までの *cell sorting* では、
 くっつか、くっつかないか、Yes or No のケースが多いことを考え
 てみると、中途半端にくっつくのは、ヤメにするといっても、
 結合一本一本は(本数は少なくても)かなり強固なものではない
 のだろうか。もしそうなら *release* にかたりの力学的又は化学的
 エネルギーを消耗することになる。

5. Models for Positional Informations

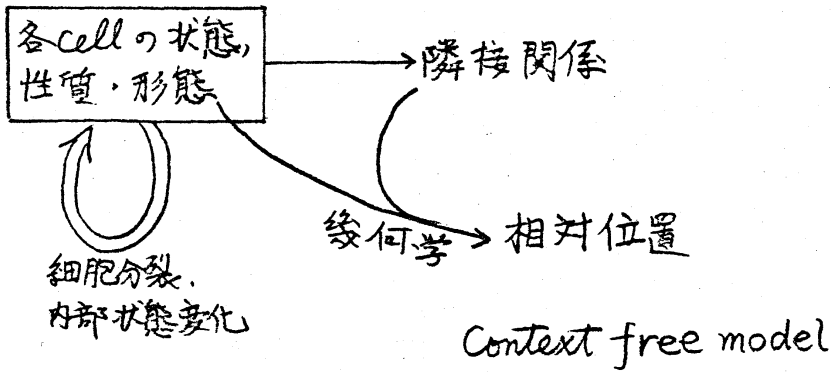
発生は二つの側面を持っている。即ち、

- i) 定まった空間パターンの形成、細胞の定位 —— 形態形成
- ii) 定まった細胞の機能の実現 —— 分化

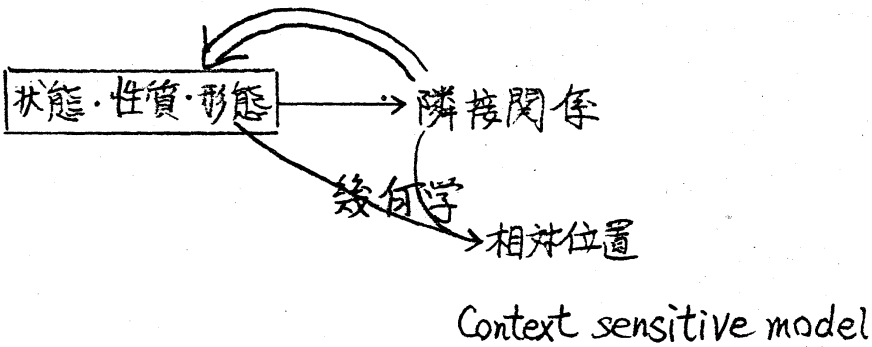
である。この両者が互いに他を導びきあい、発生が行なわれる

過程において、細胞の行動を定める情報がどのようにもたらされたかによって、次の三つの極端なケースを区別することができる。

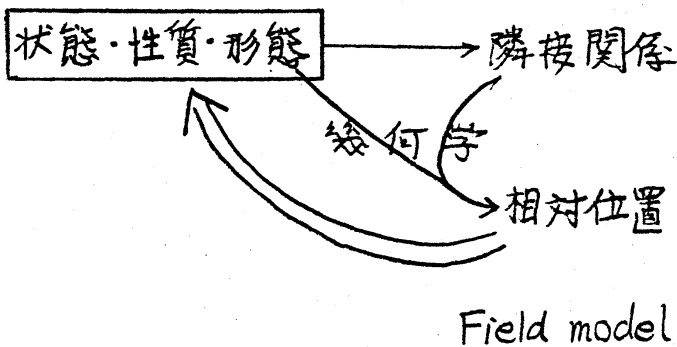
i)



ii)



iii)



一方、情報がどのような形で表現されているかについて大別すれば、

- a) デジタル (特にビットパターン)
- b) アナログ (化学物質濃度、電位 etc.)

にモデルを分類できる。さらに、情報の媒体、生成メカニズムその他によっても分類されるが、ここではとり上げない。

i) a) タイプのモデル

西尾の *Rational machine model* においては、各細胞は卵からどのような分裂を経てその cell が生まれたかという、キャリアのみに基づいて cell は次の分裂や分化、そして結合相手を定める。即ち完全に *autonomous* なシステムである。Retino-tectal conjunctionの問題においては、眼が回転移植された後、調節が起って、新しい位置情報を取り込むという点が説明困難になると思われる。OL, KOLシステムもこれに属す。

i) b) タイプのモデルは該当する既存のものがない。

ii) a) タイプのモデル

Wolpert 等の *interactive cell automata model* がこれにあたる。二次元以上の系では、cell の増殖の formal な取り扱いに難点がある。その点を除けば、状態数を増し、肌目細かくさえしてやれば、この理論のフレームワークの中で、他のほとんどすべてのモデルを記述できてしまうため、

general nonsense になってしまふことの方が問題である。
ILシステムもこれに属する。

ii) b) タイプのモデル

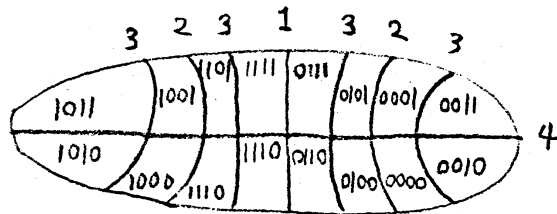
空間微分を差分にしたモデルを形式上ここに含めるとすれば、Turingのmodelはここに属する。今の問題に関してはこの区分に属するモデルは特にない。しかしながら、*diffusion* を安易に ∇^2 で表現することに関する危険性、及び、生体内は一様性を著しく欠いていること、また *active transport* が物質分布に重要な役割を持っている事、等から、再びここに戻って考える事は非常に重要である。

iii) a) タイプのモデル

Kauffman等のmodelがこれに属す。領域内で、*Neumann* 境界条件のもとに、*diffusion-reaction eq.*

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= F(X, Y) + D_1 \nabla^2 X \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= G(X, Y) + D_2 \nabla^2 Y \end{aligned} \quad \left(\begin{array}{l} \frac{\partial F}{\partial X} > 0, \quad \frac{\partial F}{\partial Y} < 0 \\ \frac{\partial G}{\partial X} < 0, \quad \frac{\partial G}{\partial Y} > 0 \end{array} \right)$$

を考えると、 F, G, D_1, D_2 がある条件を満たす時は、 $\nabla^2 u = -\lambda u$ の定常波モードと同じ形の定常解が波の自然長と領域の代表長さ a が特定の関係にある時、現れてくる。組織が成長するにつれ a が大きくなるので系は次々に高次のモードを経験することになる。



この各モードにおいて、cell が X の優越する領域にあつたか Y の多い領域にあつたによつて 0, 1 を対応させれば上図のようになる。(左端の digit が、第 1 モードでの位置に対応する。)

このようにして 0, 1 パターンによつて各細胞群に位置情報が与えられる。このモデルは極めて魅力的であるが、各モードの成立が、 q が特定の値を取る瞬間に限られる点で不安定であるし、成立の瞬間、*node line* のいずれの側で X が優勢になるかも、全く、ゆらぎに依存した不安定な問題であることが、難点とも言える。また、このままでは組織全体としては完全に *autonomous* なので、移殖の問題が説明できない。

最初の難点は、拡散を ∇^2 より弱い演算にすることによつて、後の二つは、境界を完全な反射壁とせず、外部の値をとり入れることができるようにすることによつて、夫々、緩和される可能性はある。再生パターンについては、どう説明できるのか、我々には分らないが、不可能ではないと思われる。

iii) 乙) のタイプのモデル

A. 生育パターンに同調した、*spatio-temporal ordering of connection* は明らかに実験の結果に反する。(Page 6)

B. Polar coordinate model については、循環的な座標 θ をどのような具体的なメカニズムで説明できるかが、大きな疑問点である。もし、 θ が Goodwin 等の提唱する、phase shift によるものだとすれば、座標値の循環性は説明できるが、同一半径上が常に同一 phase にあるためには、外側程、速く phase が進行しなければならず、これはかなり困難な芸当ではなかろうか。ゴキブリメモリの足の再生に関して、polar coordinate は現象論的に、極めて良い合致を、与えるので、その underlying mechanism は真に興味ある問題である。

C. その他の反応・拡散方程式モデル (Gierer-Meinhardt, 中田) についても、結合、情報固定、再生パターンのすべてを説明してはいないが、それができそうな refinement が今後可能であると思われる。

というわけで、現在の所モデルとして完璧と思われるものは存在しないし、また、これらを篩にかけて、正しいもののみを残すことができる程の実験データが存在するとも言えないのが現状であろう。

5. Connection Precision and Learning

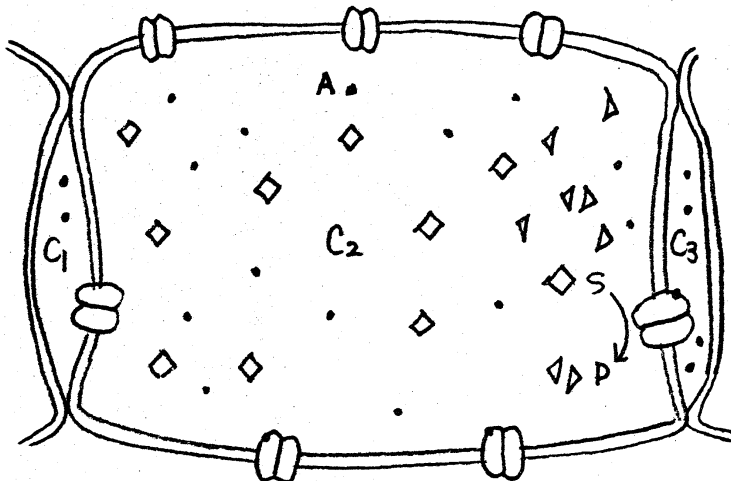
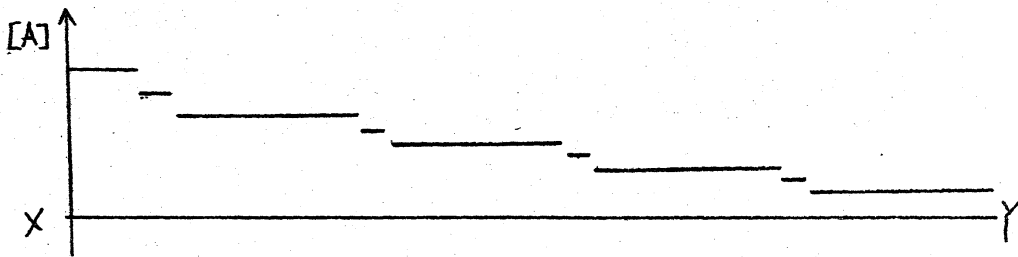
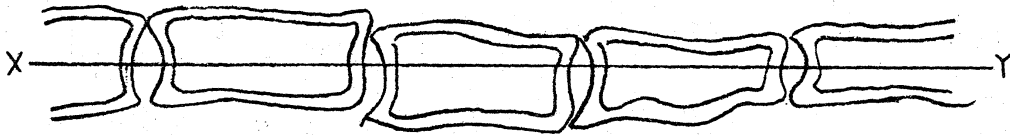
我々は、実際の所 δ について、最終的に到達されるべき値についても、また、脳が学習によって結合を適正化してゆく過程が正常に出発できるのに必要な初期値として値についても何等の情報を持っていない。この後者の δ の値こそ我々のモデルの重要な試金石となるものであろう。甘利の相関学習を計算機シミュレーションすることにより、試行錯誤的に適当な δ の初期値を求める事ができるかも知れないが、それにはさらに、解剖学的な、またカエル¹の視覚生活に関するデータが必要とされよう。いずれにせよ発生による概略的な配線、結合に学習による refinement が続く点で、どこまでが相互の領分かという問題は両者の共通の関心事である。

6. Local Polarity from Global Gradient

我々はこの *difference detector enzyme* の別の用途を見出した。パターン形成において、しばしば、*global* な場の *gradient* に対して、各々の *cell* がそれと同じ方向への *polarity* を持つことが要求される場合がある。例えば発生において、表皮の模様や、毛のはえり方向を定める場合等である。(逆に、方向のそろった *local polarity* がある場合には、

極めて自然にそれを積分した、*global gradient*が生じるので、これは問題がない。）

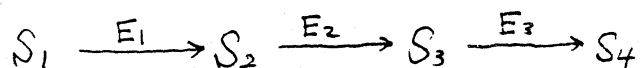
今もし、*gradient*を作っている物質Aが、厚形質内では（厚形質流動も手伝って）速く拡散し、膜ではゆっくりしか、*transport*されないとする。（糖にはこういったことがしばしばあり得る。）この時、組織内のAの分布は下図のようになる。



この時、各細胞の膜に、P 18, 19 で述べた E_2 のような酵素が、
 一様にちらばって存在しているとすると、この時、生産物 P は、
 内部濃度 C_2 が外部濃度 C_3 より小さい端でのみ生産され、
 各細胞は内部で、P の片寄った分布を持つことになる。
 $n=4$ とした時、細胞の各端での P の生産率 R が夫々、0.3 と
 0.7 であるようにするためには、 $C_1 < 0.9 C_2$, $C_2 < 0.9 C_3$
 とすればよいことが、グラフから読み取れるので、 $C_1 < 0.81 C_3$ 。
 1 cell 長あたり 0.81 の減衰率となる gradient があれば、
 各 cell に $[0.9 \rightarrow 0.7]$ となる極性を誘導できることにな
 る。

7. (Bio) Molecular Automaton

これまで、いわゆる分子オートマトンのモデルは余りに、
 理想的な毒子の上に成立していたと思われる。各毒子は、
 0 か 1 の状態を取り、きちっと 1 unit time の内に分解さ
 れたり、合成されたりすることになっていた。何の疑いもなく、
 次のような系列に入れられた S_1 のインプット・パルスは 3 unit
 time 後に S_4 のパルスを出力することが受け入れられていた。



このような順序回路的な、又、命題論理的な考えは、実際

の電子計算機の回路についてさえ、正しくはない。現実に回路を取り扱い、設計するためには、種々のゲートの特性を知り、プリント配線の長さや容量に気をつけ、どこで同期を取ればよいかを考慮なければならぬ。時間、距離、電位、電流といった連続量の上で考えなければならぬのである。逆に、極めて複雑な論理函数に対応する機能を一つの素子が持っていることもあり得る。化学反応系についても同様のことが言えると思う。例えば、前ページのような信号伝達はパルスの波形状が著しくずれてしまつたため、意味を持たないことが認識されるべきであり、分子オートマトンも連続量の上で、個々の要素の特性に留意しつつ設計されるのでなければ、現実的とは言えない。しかしこのことは逆に分子オートマトンを述語論理の上で、考えるという点でより強力な立場に移ることをも意味する。

この視点において、これまで、述語 $\alpha \geq C$

(threshold) のみがあったのに、我々のモデルによって、

$\alpha_1 \geq k\alpha_2$ という強力な述語が加えられたことは、意味あることである。これまで、他の要素として、微分方程式を研究する人々によって、delay, oscillator, caos が与えられ、allo-steric enzyme は amplifier として用いることができる。

これらを回路設計者のような立場で見ることも可能なのではないだろうか。彼等の立場は、理想化のもとにシステムを完全に

分解して考えるオートマトン理論と、すべて微分方程式として考える電磁気学者との中間にあり、各季子の特徴に留意しつつも、全システムの連立微分方程式も解くわけではなく、ユニットに分解して考えるわけである。分子オートマトン又は複雑な化学反応系を扱うにあたって、このようないわば工学的な立場が有効なのではないだろうか。

8. References

A. Retina-tectum conjunction, その他の発生の実験データ

- 1) R.M. Gaze, M. Jacobson, G. Azekeky (1965)
J. Physiol. 176, 409
- 2) R.K. Hunt, M. Jacobson (1974) Devel. Biol. 40, 1
- 3) J.D. Feldman, R.M. Gaze (1975) J. Comp. Neur. 162, 13
- 4) N. Berman, R.K. Hunt (1975) Ibid. 162, 23
- 5) N. Berman, R.K. Hunt (1975) Ibid. 162, 48
- 6) K. Straznický, R.M. Gaze (1971)
J. Embryol. exp. Morph. 26, 67

- 7) K. Atraznicky, R.M. Gage (1972) *Ibid.* 28, 87
- 8) M. Jacobson (1975) *Brain Res.*, 88, 339
- 9) M. Jacobson (1978) "Developmental Neurobiology"
Plenum, N.Y.

B. 種々のモデルについて

- 10) V. French, P.J. Bryant, S. Bryant (1976)
Science 193, 969
- 11) N. MacDonald (1977) *J. theor. Biol.* 69, 153
- 12) L. Wolpert (1969) *Ibid.* 25, 1
- 13) J. Lilien, J. Balsamo (1978) *Prog. Brain Res.*
48, 69
- 14) B.C. Goodwin, M.H. Coken (1969) *J. theor. Biol.*
25, 49
- 15) A. Gierer, H. Meinhardt (1972) *Kybernetik* 12, 30
- 16) S.A. Kauffman, R.M. Aronson, K. Trabert (1978)
Science 199, 259

- 17) P. Grant (1978) "Biology of Developing Systems"
Holt, Rinehart and Winston, N.Y.
- 18) H. Nishio (1979) Memories of RIMS Kyoto Univ.
353, 152
- 19) K. Nakata (1979) Biol. Cyber. 35, No.4, 235

C. その他

- 20) Th. E. Barman (1974) "Enzyme Handbook
— Supplement I " Springer Verlag, Berlin
- 21) S. Amari (1977) Biol. Cyber. 27, 77

Origin of Figures and Tables

page	No. of ref.
4	6
5 (top)	7
11	20
12	20
29	16