

生命体システムのソフトウェア†

大竹久夫¹・辻 敏夫²・倉田博之³

¹広島大学工学部 醸酵工学講座, 739-8527 東広島市鏡山 1-4-1

²広島大学工学部 計数管理工学講座, 739-8527 東広島市鏡山 1-4-1

³東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻, 113-8656 文京区本郷 7-3-1

生命体をシステムとして理解するためには、生命体のハードウェアとともにソフトウェアの解明が必要である。生命体のソフトウェアとは、生命体がシステムとして生存し続けるために必要とするアルゴリズム（方法と手順）の総体のことである。生命体のハードウェアが遺伝子を基本単位として説明されるように、生命体の振る舞いの総てもまたアルゴリズムを基本単位として説明できるはずである。生命体のアルゴリズムは「生命 35 億年」のアイデアからなる生命情報であり、細菌こそ生命体ソフトウェアを解読するための最も単純なモデル系である。本論文では、生命体ソフトウェア解読ツールとしてのバーチャル細菌の構築手法について述べるとともに、リン酸飢餓応答および探索行動のアルゴリズムを取りあげ解説する。また、生命体と人工物システムとを比較する一例として、バーチャル細菌の探索行動のアルゴリズムを用いた移動ロボットの行動制御についても紹介する。

緒 言

ポストゲノム生物学の時代を迎えて、生命体をシステムとして理解することの必要性が盛んに叫ばれるようになってきた (Nowak, 1995)。一見すると、ポストゲノム生物学の時代における生命学者たちの生命体の見方は、工学者たちの人工物の見方に急速に接近しつつあるように見える。生命体がシステムとしても特別のものではないとなれば、いよいよ工学者たちの出番であろう。多少大胆な言い方をすれば、生命体と化学プラントにさえ、規模の相違はあれシステムとしての本質的な差異はないのかもしれない。これから化学工学を学ぶ若い人たちにとっても、生命体をシステムとして理解することは、新しく魅力的な研究領域となることだろう。

筆者らは、生命体をシステムとして理解するためには、生命体のハードウェアとともにソフトウェアの解明が必要であると考えている (Ohtake, 1997)。ここで、生命体のソフトウェアとは、生命体がシステムとして生存し続けるために必要とするアルゴリズム（方法と手順）の総体のことである。これらのアルゴリズムは、生命体が 35 億年におよぶ長い進化の過程において、次々と降りかかってくる難題を克服するために編み出してきた生存のためのアイデアと言えよう。生命体をシステムとして理解するためには、生命体のハードウェアが遺伝子を基本単位として説明できるように、生命体の総ての振る舞いをアルゴリズムから説明できるようになる必要がある。

さて、生命体のソフトウェアはもともとたくさんのアルゴリズムから成り立っているから、たったひとつの生命体のソフトウェアであっても完全に理解することは容易ではない。したがって、生命体のソフトウェアを解読するためには、まず最も単純なモデル系を解析対象に選び、そのソフトウェアを解読することから始めることが利口であろう。言うまでもなく、最も単純なモデル系としてふさわしいのは細菌である (Ohtake *et al.*, 1994)。生命体

ソフトウェアは、生命体がシステムとして存在し続けるために必要とする方法と手順の総体であるから、それを完全に解読しようと思えば、生命体システムそのものを丸抱えて解析対象とすることが必要となる。ここで重要なのは全体であり部分ではない。しかも全体はブラックボックスではなく、分子のレベルまで細かく記述できる必要がある。細菌なら、既にシステム全体を丸抱えて解析できる時代に入っている。また細菌のハードウェアに関する解析技術は十分に進歩しており、ハードウェアの一部を自在に改変することもそれがシステム全体に及ぼす影響を詳しく解析することも可能である。

本論文ではまず、生命体のソフトウェアを解読するためのツールとしてのバーチャル細菌の組み立て方を紹介する。次に、細菌がもつたくさんのアルゴリズムの中から、筆者らが解読中のリン酸飢餓応答および探索行動のアルゴリズムを取りあげ解説する。また、生命体と人工物システムとを比較した一例として、バーチャル細菌の探索行動のアルゴリズムを用いた移動ロボットの行動制御についても述べてみたい。これは生命体と人工物システムとを同じアルゴリズムによって動かしてみた初めての試みである。

1. 細菌のソフトウェア解読ツール

1.1 バーチャル細菌

生命体のソフトウェアは、基本的にアルゴリズムに分割して理解することができる (Ohtake, 1997)。しかし、始めからひとつのアルゴリズムの解読に深入りしすぎると、木を見て森を見ないという事態になりかねない。このような問題を回避するためには、細菌のソフトウェアをハードウェアとともにコンピューター上に復元するシミュレーターを開発して、つねにソフトウェアとハードウェアの全体像を把握しながらアルゴリズムの解読を進める必要がある。このシミュレーターは、細菌のソフトウェアとハードウェアの全体像を理解するのに役立つばかりでなく、コンピューターシミュレーションにより解読中のアルゴリズムの妥当性を随時検証するためにも使うことができる。細菌のソフトウェアとハードウェアとをコンピューター上に復元するという事は、コンピューターの中にバーチャル細菌を組み立てることを意味する。

† 1998 年 3 月 12 日受理
†† hohtake@ipc.hiroshima-u.ac.jp

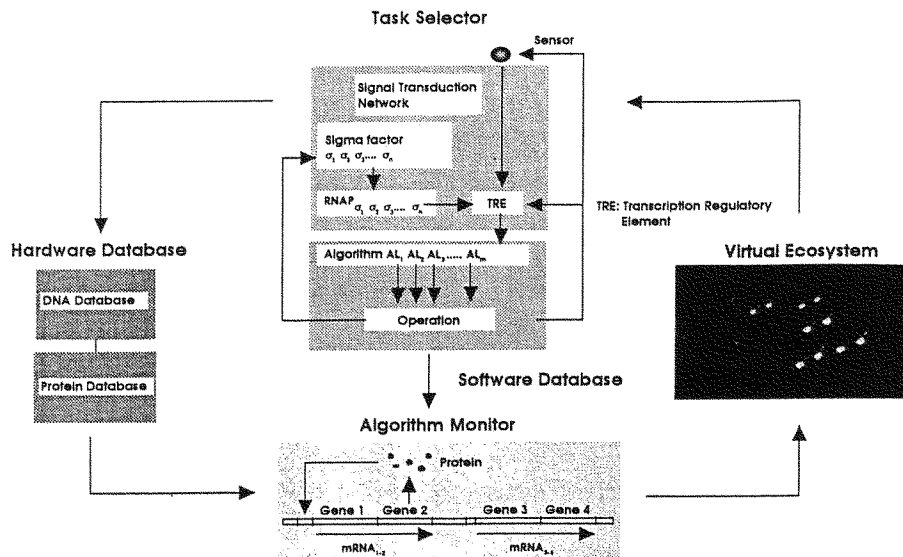


Fig. 1 Computer simulator for virtual bacteria

ポストゲノム生物学の時代では、ゲノムの全塩基配列の情報がまず先にあって、生命科学の研究が行われる (Nowak, 1995). そのような研究手法の変化は必然的に、生命体システムを丸がかえて理解するためのツールを必要としている。現在筆者らのグループにより、大腸菌をモデルとした本格的なバーチャル細菌の構築作業が進行中であるが、まだその完成にはかなりの時間を必要としている。筆者らが現在構築中のシミュレーターは、大きく分けてタスクセクター、ソフトウェアデータベース、ハードウェアデータベース、アルゴリズムモニターおよびバーチャル生態系から構成されている (Fig. 1). このうちタスクセクター、ソフトウェアデータベースおよびハードウェアデータベースがバーチャル細菌を構成する。

タスクセクターは、バーチャル生態系において人為的に設定された環境情報をセンサーから読み取り、いま処理しなければならない問題を明らかにするとともに、その問題を処理するためのアルゴリズムをソフトウェアデータベースから読み出す。ソフトウェアデータベースには、与えられた問題を処理するための方法と手順であるアルゴリズムが登録されており、ハードウェアデータベースにはゲノムの全塩基配列決定から得られたDNAおよび蛋白質に関するデータが登録されている。アルゴリズムモニターは、タスクセクターによって読み出されたアルゴリズムが必要なハードウェアを駆動して問題を処理していく過程をモニター画面に表示する。最後に、バーチャル生態系はさまざまな環境状態を人為的に作りだし、そこに生息するバーチャル細菌の挙動からその問題処理能力をテストするために使われる。

なお、ポストゲノム生物学の時代になって、生命情報学 (バイオインフォマティクス) に関心が集まり、たくさんのゲノム情報解析支援ツールが開発されている。中には、ゲノム情報だけから模擬生命をつくらうとする試みもなされているようである。しかし筆者らは、ゲノム情報だけをいくら解析してみても、生命体のソフトウェアを解明することは困難であり、生命体をシステムとして理解するには至らないと考えている。もちろん、生命体ソフトウェア解読ツールとしてのシミュレーターは、世界でもまだ開発されたものはない。

1.2 細菌の転写装置とアルゴリズム

このシミュレーターでは、環境情報を読み取りいま処理すべき

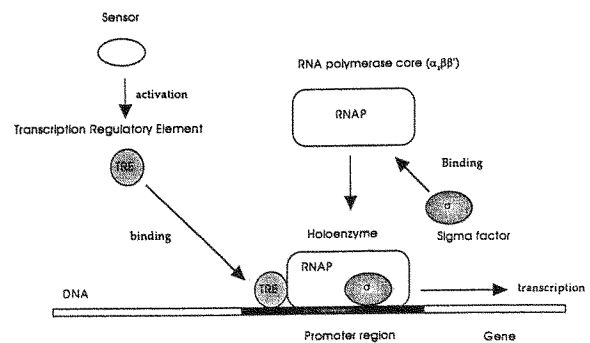


Fig. 2 Regulation of transcription in bacteria

問題を同定して、必要なアルゴリズムをソフトウェアデータベースから読み出す仕事を、タスクセクターに割り当てている。細菌のタスクセクターのハードウェアは遺伝子の転写装置であり、それはRNAポリメラーゼコア酵素 (RNAP)、シグマ因子 (σ) および転写因子 (TRE: Transcription Regulatory Element) からなる (Gralla and Collado-Vides, 1996) (Fig. 2). 細菌のゲノム上にはたくさんの遺伝子が存在しているが、すべての遺伝子がいつも転写されているわけではない。例えば、環境の状態がよく盛んに増殖をしている大腸菌では、約4,300個の遺伝子のうちほんの約4分の1ぐらいの遺伝子しか転写されていないと言われている。残りの遺伝子は、環境が悪くなり大腸菌の増殖が停止したり、熱や浸透圧などのストレスにさらされたりした時のみ転写される (Hengge-Aronis, 1996).

さてRNAポリメラーゼコア酵素 (2つの α サブユニットおよび $\beta\beta'$ サブユニットからなる) はRNAを合成する能力をもっているが、遺伝子を選別する能力はもちあわせていない。この酵素はそれにシグマ因子と呼ばれる蛋白質が結合した時に初めて転写する遺伝子を選別することができる (Record *et al.*, 1996). このシグマ因子が結合したRNAポリメラーゼコア酵素をホロ酵素と呼ぶ。大腸菌では7種類のシグマ因子が知られているので、ホロ酵素はゲノム上の遺伝子を大きく7つのグループに選別していることになる。7つのそれぞれのグループの中をさらに細かくグループ分けをするためには転写因子が使われる。大腸菌の場合には、約100種類の転写因子が存在する (Gralla and Collado-Vides,

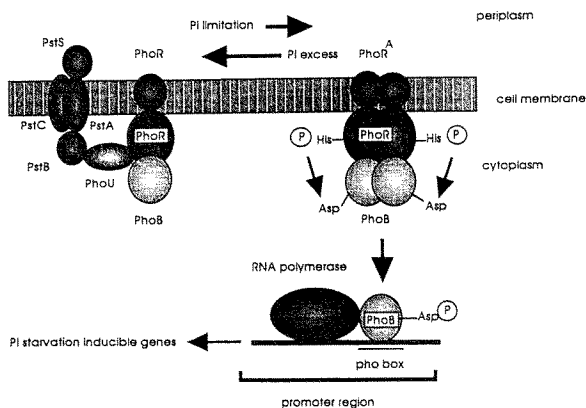


Fig. 3 Molecular system for detecting phosphate limitation in *E. coli*

1996).ほとんどの転写因子はなんらかの方法で活性化されると、特定のグループに含まれる遺伝子のプロモーター領域に選択的に結合し、ホロ酵素による転写を助ける。大まかに言えば、大腸菌に約100種類の転写因子が存在するという事は、転写装置が7つの遺伝子グループの中をさらに約100の小グループに分けて遺伝子を選別していることを意味する。

大腸菌の細胞内にあるシグマ因子の濃度は環境の状態にตอบสนองして変わる。そのアルゴリズムは複雑でまだ完全には解読されていないが、メッセンジャーRNAからの翻訳速度の増大や分解速度の減少などが考えられている(Record *et al.*, 1996)。もし特定のシグマ因子の濃度が増大するとそのシグマ因子がRNAポリメラーゼコア酵素と結合しやすくなる。またどの転写因子が活性化されるかも、大腸菌を取り巻く環境の状態により決まる。大腸菌では細胞膜を貫通するセンサー蛋白質などが常時環境の状態をモニタリングしており(Wanner, 1992)、環境の状態に異常が見つかったとセンサー蛋白質などから転写因子にシグナルが送られ転写因子を活性化させる。

活性化した転写因子は特定グループの遺伝子の転写を促進するが、その遺伝子の中にはセンサー蛋白質や転写因子そのものをコードする遺伝子が含まれていることもある。なお、転写装置が直接選別するのは遺伝子であるが、その遺伝子は結局のところ必要とされるアルゴリズムを実行するために選ばれる。即ち、細菌の転写装置がゲノムから特定の遺伝子を選ぶということは、バーチャル細菌がソフトウェアデータベースの中から特定のアルゴリズムを選ぶことと結果的には同じことになる。なお、細菌の遺伝子選択のアルゴリズムは、ロボットなど人工物システムによるタスク選択のアルゴリズムとしても応用できる可能性がある。

2. リン酸飢餓応答のアルゴリズム

言うまでもなく、細菌にもたくさんのアルゴリズムが存在する。ここでは、バーチャル細菌のソフトウェアデータベースに登録するアルゴリズムの中から、現在筆者らが詳細に解読中の細菌のリン酸飢餓応答のアルゴリズムについて解説する。リン酸は核酸や膜脂質などの構成成分として、またエネルギー代謝の主役としてどの生命体にとっても欠くことができない。細菌にとっても、リン酸の飢餓に晒されることは、生存を脅かされるほどの大問題である。細菌のリン酸飢餓応答に関する研究は、大腸菌、枯草菌や酵母を材料として盛んに研究されてきた(Wanner, 1996)。それらの研究から、いくつかの興味深いアルゴリズムの存在が明らかになっている。ここでは大腸菌のアルゴリズムを中心に説明する。

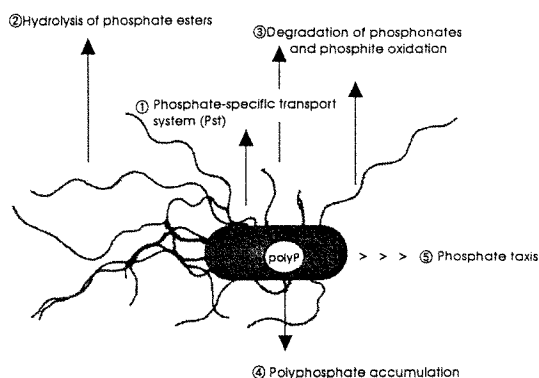


Fig. 4 Bacterial algorithms for surviving during phosphate starvation

2.1 リン酸飢餓を認識するアルゴリズム

まず大腸菌がリン酸の乏しい環境に晒されると、PhoRと呼ばれる細胞膜を貫通するセンサー蛋白質が自分自身をリン酸化する酵素活性が高まる(Fig. 3)。どのようにしてPhoR蛋白質がリン酸欠乏を早期にキャッチできるのかはまだよくわかっていない。酵素活性が高まったPhoR蛋白質(PhoR^A)は2量体を形成し、高エネルギー化合物であるATPをリン酸供与体として自分自身のヒスチジン残基(His)をリン酸化する。次に自己リン酸化したPhoR蛋白質が細胞内に存在するPhoB蛋白質のアスパラギン酸残基(Asp)をリン酸化する。このリン酸化されたPhoB蛋白質は、phoボックスと呼ばれるゲノム上の特異的な塩基配列を認識してDNAに結合する。即ち、PhoB蛋白質はリン酸飢餓のストレスにตอบสนองして活性化される転写因子であり、この転写因子の活性化により転写装置はphoボックスをプロモーター領域にもつ遺伝子群を選別して転写することになる。

2.2 リン酸飢餓を克服するためのアルゴリズム

ここで選別される遺伝子群はいずれも、リン酸飢餓という問題を克服するためのアルゴリズムを実行するためのハードウェアをコードしている(Fig. 4)。即ち、①まず強力にリン酸を細胞内に輸送するリン酸特異的輸送(Pst)系を誘導し、ごくわずかでもリン酸が残っていればそれをかき集める(Nikata *et al.*, 1996)。②それでも周囲にリン酸がなければ、分解しやすいリン酸エステルを加水分解する酵素を誘導し、エステル結合を切断してリン酸を利用する。③リン酸エステルも利用できない状況では、ホスホン酸など分解が難しいC-P結合をもつ化合物を分解したり、亜リン酸を酸化してリン酸を獲得する(Ohtake *et al.*, 1996)。④自然界ではリン酸飢餓に晒される危険はいつでもありえるから、リン酸がまだ利用できるうちに余分のリン酸をポリリン酸として貯えておき、リン酸飢餓に晒された時にこれを加水分解して利用する(Kato *et al.*, 1993 a; Kato *et al.*, 1993 b)。

なお大腸菌には存在しないが、リン酸飢餓に晒されるとリン酸を認識するセンサーを誘導してリン酸がある場所を探し出すというアルゴリズムもある(Kato *et al.*, 1992)。リン酸を認識するセンサーがなんであるかはまだはっきりとはわかっていないが、このアルゴリズムをもつ細菌はリン酸に飢えないかぎりリン酸には目もくれない(Kato *et al.*, 1994; Kusaka *et al.*, 1997)。「なければ探せ」もまた問題解決のための立派なアルゴリズムのひとつである。

2.3 リン酸飢餓応答を解除するアルゴリズム

やがてどこからかリン酸が供給されてリン酸飢餓が解消されると、リン酸飢餓にตอบสนองするためのアルゴリズムを実行する必要が

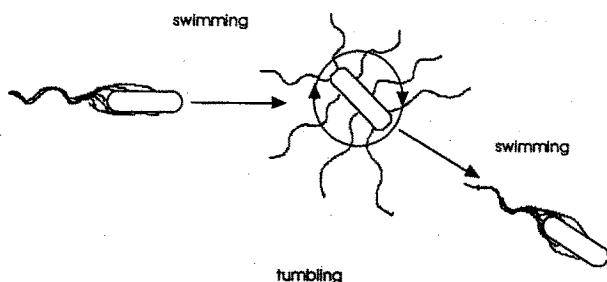


Fig. 5 Swimming motility of *E. coli*

なくなる。この場合、大腸菌では PhoU と呼ばれる蛋白質が Pst 系を構成する PstABCS 蛋白質と複合体を形成し、PhoR 蛋白質の自己リン酸化を阻害するようになる。そのために PhoR 蛋白質の脱リン酸化が進むと、それまでリン酸化されていた PhoB 蛋白質もしだいに脱リン酸化される。pho ボックスに結合していた PhoB 蛋白質はやがてプロモーター領域から離れ、pho ボックスをプロモーター領域にもつ遺伝子群が選択的に転写されることが終わる。即ち、リン酸飢餓に应答する転写因子が不活性化して、リン酸飢餓問題を処理する仕事は一段落をすることになる。

3. 探索行動のアルゴリズム

細菌のリン酸飢餓应答のアルゴリズムの中には、「なければ探せ」というアルゴリズムも存在していた。言うまでもなく、「なければ探せ」のアルゴリズムは、水中を泳ぎまわることのできる細菌にだけ存在するアルゴリズムである。いまのところ、細菌の探索行動のアルゴリズムは、分子のレベルで完全に記述できる唯一の生命体の探索行動のアルゴリズムである。このアルゴリズムは、生命体に学んで人工物システムの行動制御を考えるうえでも興味深いので、次に概要を紹介する。

3.1 細菌の泳ぎかた

大腸菌には細胞の周囲に約 8 本ほどの左まわりの螺旋構造をもつ鞭毛という運動装置が存在する (Kuroda *et al.*, 1996)。鞭毛の付け根には回転する分子モーターがあり大腸菌はそれを同調的に回転させることにより泳ぐことができる。鞭毛モーターが細胞の外側からみて反時計回りに回転すると、左まわりの螺旋構造をもつ鞭毛は自然に 1 本の束となりながら回転し強い推進力を生み出す。この推進力によって大腸菌はスイミングと呼ばれる直線的な泳ぎを示す (Fig. 5)。逆に、鞭毛モーターが時計回りに回転すると鞭毛の束がばらけ、細胞はタンブリングと呼ばれるとんぱ返りを打つような仕方方向転換を起こす。タンブリングしている細菌はくると回転し、次にスイミングする方向はランダムに決まる。通常、大腸菌はある方向へ約 1 から 2 秒の間スイミングするとタンブリングを起こし方向を換え、再び新しい方向へ向かってスイミングするように泳ぐ。しかし大腸菌がグルコースなどの化学物質を感知すると、この泳ぎ方に変化が現われる。

3.2 探索行動のハードウェアとアルゴリズム

化学物質は、大腸菌の細胞外膜と内膜に挟まれた領域であるペリプラズムに存在する特異的な結合蛋白質を介するか、あるいは直接走化性トランスデューサーと呼ばれる膜蛋白質に結合して、化学的刺激として受容される (Taguchi *et al.*, 1997)。次に化学的刺激受容のシグナルがトランスデューサー蛋白質から細胞内の走化性シグナル伝達系と呼ばれる蛋白質間を受け継がれて (Masduki *et al.*, 1995)、最終的に鞭毛モーターに伝えられその回転方向切り替えの頻度を変化させる。すなわち細菌が誘引物質の

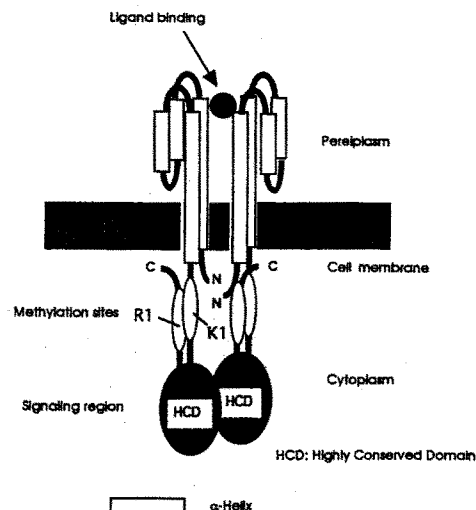


Fig. 6 Chemotactic transducer protein Tar

濃度が上昇または忌避物質の濃度が減少する方向に進んでいるときに、直線的に泳ぐ頻度を高くすることにより誘引物質に集積したり忌避物質から逃避したりすることが可能となる (Nikata *et al.*, 1992; Ohga *et al.*, 1993)。ここで重要なことは、細菌は体の前後左右で化学物質の濃度差を感じとるには小さすぎるため、化学物質の空間的な濃度の変化を泳ぎながら時間的な濃度の変化として感じとるためのアルゴリズムをもっているということである。即ち、現在と過去の化学物質の濃度を比較しても現在の濃度が過去のそれよりも高ければ、自分が化学物質の濃度が増大する方向に進んでいることを知るようになる。

このことは走化性を示す細菌には、現在と過去の濃度を比較するのに必要な記憶と演算能力が備わっていることを意味する。この記憶や演算に関するハードウェアは、走化性トランスデューサー蛋白質そのものであることが分かっている (Fig. 6)。走化性トランスデューサー蛋白質が誘引物質を受容すると、鞭毛モーターを反時計回りに回転させるシグナルが発生するが、しばらくしてその細胞質側に突き出た部分にある K1 および R1 領域のグルタミン酸残基が刺激の強さに応じて複数メチル化される (Kuroda *et al.*, 1995)。このメチル化により走化性トランスデューサー蛋白質が発する化学的刺激受容のシグナルは断ち切れれ適応が起こる。この状態にある走化性トランスデューサー蛋白質は現在の化学物質の濃度を記憶している。

化学物質の濃度が現在よりさらに増大すると、再び鞭毛モーターを反時計回りに回転させるシグナルを発生するとともに、さらにメチル化を受け記憶を更新する。逆に、化学物質の濃度が減少すると、走化性トランスデューサー蛋白質は鞭毛モーターを時計回りに回転させるシグナルを発生する。このシグナルはやがて走化性トランスデューサー蛋白質の脱メチル化により遮断され、走化性トランスデューサー蛋白質はまた新しい情報を受容できるよう初期状態に復帰する。このアルゴリズムにより走化性トランスデューサー蛋白質は、過去の化学物質の濃度に関する情報と現在の濃度に関する情報との比較演算を行い、演算結果を鞭毛モーター回転方向の制御シグナルとして発信するわけである。

3. 走化性のシミュレーション

3.1 細菌走化性のモデル

バーチャル細菌では、走化性のハードウェアとアルゴリズムはタスクセクターに割り当てられる。走化性のアルゴリズムは極

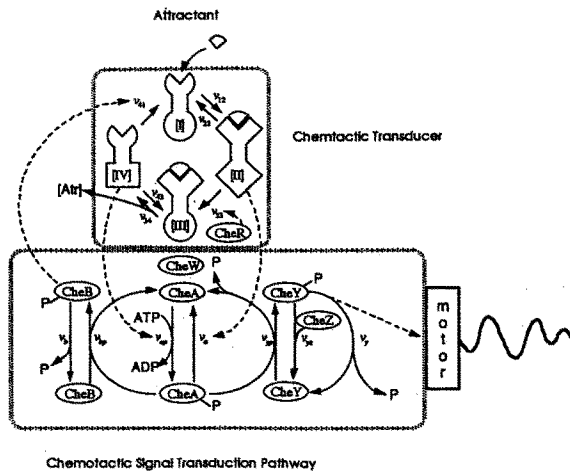


Fig. 7 Model for bacterial chemotaxis

めて迅速に実行されるから (Nikata *et al.*, 1992), いちいちソフトウェアデータベースから呼び出していたのでは間に合わない。筆者らが開発中のシミュレーターでは、バーチャル細菌の走化性のモデル構築はほぼ完成に近づいており、細菌走化性の系統的側面を解析するためのツールとしても使われている (Morohoshi *et al.*, 1998)。なお、これまでもいくつか細菌走化性のシミュレーションモデルは報告されているが、これらはバーチャル細菌のアルゴリズムのひとつとして構築されたものではない (Barkai and Leibler, 1997)。

筆者らが構築したバーチャル細菌の走化性モデルの概要は次のようである。まず、走化性トランスデューサー蛋白質には [I] から [IV] までの構造が異なる 4 つの状態がある (Fig. 7)。まず状態 [I] にある走化性トランスデューサー蛋白質が誘引物質を受容すると、状態 [II] に変化する。状態 [I] から状態 [II] への変化は可逆的である。状態 [II] にある走化性トランスデューサー蛋白質は後で述べるように CheA 蛋白質の脱リン酸化を促進して結果的に大腸菌がスイミングする頻度を増大させる細胞内シグナルを発信する。大腸菌の泳ぎ方がスイミング一辺倒になるのではなくスイミングする頻度が増加する。この状態にある走化性トランスデューサー蛋白質は CheR 蛋白質によるメチル化を受けやすく、次第にメチル化されて状態 [III] に変化する。

状態 [III] では、走化性トランスデューサー蛋白質から発信されていたシグナルは遮断され、これまでスイミングに片寄っていた大腸菌の泳ぎは誘引物質を受容する前の状態に戻る。やがて誘引物質が走化性トランスデューサー蛋白質から外れると、走化性トランスデューサー蛋白質は状態 [III] から状態 [IV] に変化する。状態 [III] から状態 [IV] への変化も可逆的である。状態 [IV] にある走化性トランスデューサー蛋白質は、CheA 蛋白質のリン酸化を促進して結果的にタンプリングの頻度を増大させる細胞内シグナルを発信する。状態 [IV] にある走化性トランスデューサー蛋白質は今度は CheB 蛋白質による脱メチル化を受け状態 [I] に復帰することになる。

走化性トランスデューサー蛋白質から発信されたシグナルは、細胞内蛋白質の相互作用により鞭毛モーターまで伝達される。まず走化性トランスデューサー蛋白質が CheW および CheA と複合体を形成し、状態 [II] では CheA の脱リン酸化を状態 [IV] ではリン酸化を促進する。リン酸化した CheA は CheY にリン酸基を受け渡すが、リン酸化された CheY が増加すると、鞭毛モーターは時計回りに回転する頻度が高まり大腸菌はタンプリングし

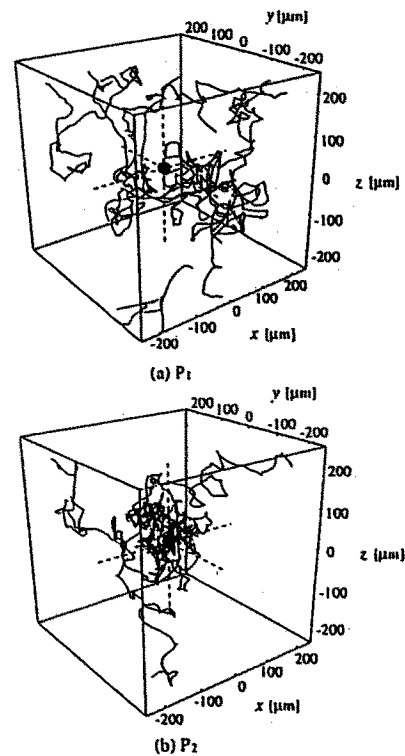


Fig. 8 Trajectories of behaviors of virtual bacteria before (a) and after selection (b)

やすくなる。リン酸化した CheY は CheZ により脱リン酸化され、リン酸化した CheY が減少すると鞭毛モーターは反時計回りに回転する頻度が高まり大腸菌はスイミングしやすくなる。即ち CheY がリン酸化されている割合が高いほど鞭毛モーターが時計回りに回転する頻度が高くなるように信号が伝えられる。リン酸化された CheA は CheB もリン酸化する。リン酸化された CheB は状態 [IV] にある走化性トランスデューサー蛋白質を脱メチル化して初期状態に復帰させる。最終的に、このモデルでは 4 つの状態にあるトランスデューサー蛋白質の割合および細胞内シグナル伝達に関する Che 蛋白質のリン酸化の割合が状態方程式として表現された (Ohtake *et al.*, 1997)。なお紙面の都合により、状態方程式および速度パラメーターの説明はここでは省略する。

3.2 バーチャル細菌の探索行動

大腸菌は小さいので直線的に泳ごうとしてもブラウン運動の影響を受けて多少進行方向はランダムに変化する (Berg, 1983)。大腸菌はスイミング時には平均 27° またはタンプリング時には平均 103° 進行方向がランダムに変わると言われている。そこでバーチャル細菌が進む方向もこの値を参考に正規乱数を発生させてランダムに変化させた。このモデルには合計 15 個の速度パラメーターが含まれているが、誘引物質が存在しない場合に鞭毛の回転方向の頻度が片寄らないようにするなどの拘束条件を考慮すると、最終的には 12 個の独立パラメーターだけが残る。もともとこれらの独立パラメータの値は走化性ハードウェアの蛋白質の性質によって決まっているはずであるが、それぞれの独立パラメーターの値を実験によって求めることは極めて困難である。そこでここでは 12 個の独立パラメーターの値を LJ 探索法 (Luus and Jakkola, 1973) を用いて最適探索することにした。即ち、12 個の独立パラメーターの値を変化させながら、誘引物質の中心に最も近づくことができるバーチャル細菌を選別した。なお、大腸菌の走化性に関する実験データも利用可能であったが、実験値に一致するよ

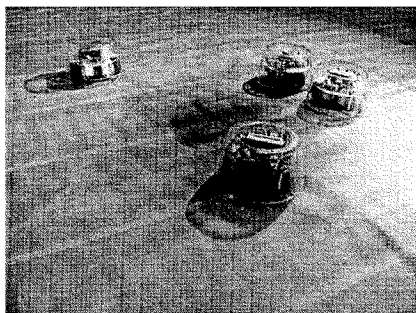


Fig. 9 Mobile robot that is controlled by bacterial chemotaxis algorithm

うにパラメーターの値を決定することはしなかった。選別の途中経過は省略するが、こうして選別されたバーチャル細菌は優れた走化性を示すことがわかっている (Fig. 8)。

4. 走化性アルゴリズムによる移動ロボットの行動制御

4.1 移動ロボットを動かすアルゴリズム

細菌の探索行動のアルゴリズムを使い、移動ロボットを動かすことができれば、生命体と人工物システムとの振る舞いの違いをこれまでとは違った視点から比較することができると思われる。そこで、バーチャル細菌の探索行動のアルゴリズムをもとに、移動ロボットを動かすアルゴリズムが考案された (Hashimoto, 1998)。即ち、細菌走化性のアルゴリズムからC言語による行動制御プログラムが作成され「ラグウォーリアー」という名前の市販の組み立てロボットにロードされた。このロボットには可視光、音響や赤外線などをキャッチできるセンサーが取り付けられおり、一本の車軸の両端にある車輪を回転させて動くことができる。

さて、このロボットに小さな光源を取り付け床を照らすようにし、床から反射する光をセンサーによりキャッチさせる。次に、床に中心に行くほど黒くなるように明暗のグラディエントをつけた大きな同心円を描き、その上でロボットを動かす。ロボットが同心円の外にいる間は床が白いためロボットの光センサーには強い反射光がキャッチされるが、同心円の中心に進むにつれ反射光は減衰する。即ち、大腸菌が栄養物であるグルコースの濃度勾配をキャッチしながらグルコースの濃度が最も濃いところを探し出すのと同じように、この移動ロボットは反射光の強さの勾配をキャッチしながら最も暗い場所を探し出すことになる (Fig. 9)。

4.2 細菌とロボットとの違い

この生命体と人工物であるロボットを同じアルゴリズムによって動かす実験から、両者における興味深い相違点が観察された。まず第一の相違点は、大腸菌とロボットとの大きさの違いに起因するものであった。大腸菌の大きさは数ミクロンにも満たない。コンピューターの中ならどんな大きさのバーチャル細菌でもすぐにつくれるが、ロボットではそうは行かない。大腸菌もロボットも移動しながら環境から取り込んだ情報を処理をする。大腸菌はその移動速度に見合う速度で、取り込んだ情報を処理しているはずである。実験からロボットの情報処理を実行する速度とロボットが移動する速度との間にも微妙な関係があることがわかった。このロボットでは情報を処理する速度があまり速くないために、進むべき方向が決まるまでにロボットはかなりの距離を移動してしまう。このために同心円の半径を予想以上に大きくし明暗の変化をより緩やかにしてやらないと、ロボットはうまく円の中心に向かうことができないことがわかった。

次に、細菌が泳いでいる世界とロボットが動く世界とでは運動する物体に働く慣性力の影響が大きく異なることが観察された。細菌は粘性力が慣性力よりも強い世界を泳ぐ。慣性力と粘性力との比を表わす無次元数にレイノルズ数があるが、細菌が泳いでいる世界のレイノルズ数は1よりずっと小さい。このような世界では慣性力は意味を持たないから、過去に働いた力の影響はほぼ瞬時になくなってしまふ (Berg, 1983)。したがって細菌は動くためには常に鞭毛モーターを回転していなければならないが、方向転換は鞭毛モーターの回転方向を切り換えた瞬間に可能である。しかしロボットではそうは行かない。どうしても慣性力が働くので、ロボットは曲線を描きながら比較的ゆっくりと方向を変えざるを得ない。細菌が泳いでいる世界のレイノルズ数が1より小さく慣性力が働かないことは以前から言われていた。しかし、移動ロボットを大腸菌と同じアルゴリズムによって動かすことによって、初めて実験的に確かめられたことになる。

第三の相違点は、情報を伝達するハードウェアの違いに関するものである。細菌の細胞内シグナルは細胞内を拡散する Che 蛋白質により鞭毛モーターまで伝えられる。ロボットでは光センサーは頭脳部や車軸を駆動するモーター部とは回路で繋がっている。細菌では鞭毛モーターの数は鞭毛の数しかないが、センサー蛋白質の数は千を越えて細胞膜に存在することが知られている (Stewart and Dahlquist, 1987)。たぐさんのセンサーが勝手に発信するシグナルを平等に鞭毛モーターに伝えるためには、細胞内を拡散できる蛋白質を使うことがどうも都合がよいようである。ロボットでは、センサーもモーターも一つずつしかないから、そんな配慮は必要ない。

結 言

これまで生命科学においては、生命体をハードウェアとソフトウェアに分けて理解しようとする習慣はなかった。生命体のソフトウェアは、生命体をシステムとして理解できる時代になって登場した新しい概念である。生命体のソフトウェアはまた、「生命 35 億年」のアイデアの結晶でもある。生命体は 35 億年におよぶ厳しい生存競争を生き抜くために様々なアルゴリズムを開発してきた。この膨大なアルゴリズムの中には、われわれ人間の想像を越える素晴らしいアイデアがふんだんに含まれているはずである。これから生命体のソフトウェアが解読され、生命体のアルゴリズムのデータベースが構築されれば、それは人類共通の知的財産となるであろう。生命体のソフトウェアに学び人類が直面する難題を解決したり、新しいものづくりのアイデアを提供することも、生命工学者の立派な貢献の仕方であると思われる。

Literature cited

- Barkai, N. and S. Leibler; "Robustness in Simple Biochemical Networks," *Nature*, 387, 913-917 (1997)
- Berg, H. C.; "Random Walks in Biology," Princeton Univ. Press, New Jersey, U.S.A. (1983)
- Gralla J. D. and J. Collado-Vides; "Organization and Function of Transcription Regulatory Elements," *Escherichia coli and Salmonella*, Neidhardt, F. C., R. Curtiss III, J. L. Ingraham, E. C. C. Lin, K. B. Low, B. Magasanik, W. S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter and H. E. Umbarger eds., p. 792-821, ASM press, Washington, D. C., U.S.A. (1996)
- Hashimoto, N.; "An Evolutionary Model of Virtual Bacteria and its Application to Mobile Robots," Master's Thesis, Hiroshima Univ., Japan (1998)

- Hengge-Aronis, R.: "Regulation of Gene Expression during Entry into Stationary Phase," *Escherichia coli* and *Salmonella*, Neidhardt, F. C., R. Curtiss III, J. L. Ingraham, E. C. C. Lin, K. B. Low, B. Magasanik, W. S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter and H. E. Umbarger eds., p. 1497-1512, ASM press, Washington, D. C., U.S.A. (1996)
- Kato, J., A. Ito, T. Nikata and H. Ohtake; "Phosphate Taxis in *Pseudomonas aeruginosa*," *J. Bacteriol.*, **174**, 5149-5151 (1992)
- Kato, J., Y. Sakai, T. Nikata and H. Ohtake; "Cloning and Characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* Gene Involved in the Negative Regulation of Phosphate Taxis," *J. Bacteriol.*, **176**, 5874-5877 (1994)
- Kato, J., K. Yamada, A. Muramatsu, Hardoyo and H. Ohtake; "Genetic Improvement of *Escherichia coli* for Enhanced Biological Removal of Phosphate from Wastewater," *Appl. Environ. Microbiol.*, **59**, 3744-3749 (1993 a)
- Kato, J., T. Yamamoto, K. Yamada and H. Ohtake; "Cloning, Sequence and Characterization of the Polyphosphate kinase-encoding Gene (*ppk*) of *Klebsiella aerogenes*," *Gene*, **137**, 237-242 (1993 b)
- Kuroda, A., J. Kato and H. Ohtake; "Chemotactic Transducer-like Protein Family of Bacteria," *Tanpakusitsu Kakusan Koso*, **41**, 146-153 (1996)
- Kuroda, A., T. Kumano, K. Taguchi, T. Nikata, J. Kato and H. Ohtake; "Molecular Cloning and Characterization of a Chemotactic Transducer Gene in *Pseudomonas aeruginosa*," *J. Bacteriol.*, **177**, 7019-7025 (1995)
- Kusaka, K., K. Shibata, A. Kuroda, J. Kato and H. Ohtake; "Isolation and Characterization of *Enterobacter cloacae* Mutants which are Defective in Chemotaxis toward Inorganic Phosphate," *J. Bacteriol.*, **19**, 6192-6195 (1997)
- Luus, R. and T. H. I. Jakkola; "Optimization by Direct Search and Systematic Reduction of the Size of Search Region," *AIChE J.*, **19**, 760-766 (1973)
- Masduki, A., J. Nakamura, T. Ohga, R. Umezaki, J. Kato and H. Ohtake; "Isolation and Characterization of Chemotaxis Mutants and Genes of *Pseudomonas aeruginosa*," *J. Bacteriol.*, **177**, 948-952 (1995)
- Morohoshi, T., T. Tsuji and H. Ohtake; "A Model of Bacteria Motor Control and Computer Simulation of the Chemotaxis," *Trans. SIEC*, **34**, 1731-1738 (1998)
- Nikata, T., Y. Sakai, K. Shibata, J. Kato, A. Kuroda and H. Ohtake; "Molecular Analysis of the Phosphate-specific Transport (*pst*) Operon of *Pseudomonas aeruginosa*," *Mol. Gen. Genet.*, **250**, 692-698 (1996)
- Nikata, T., K. Sumida, J. Kato and H. Ohtake; "Rapid Method for Analyzing Bacterial Behavioral Responses to Chemical Stimuli," *Appl. Environ. Microbiol.*, **58**, 2250-2254 (1992)
- Nowak, R.; "Entering the Postgenome Era", *Science*, **270**, 368-371 (1995)
- Ohga, T., A. Masduki, J. Kato and H. Ohtake; "Chemotaxis Away from Thiocyanic and Isothiocyanic Esters in *Pseudomonas aeruginosa*," *FEMS Microbiol. Lett.*, **113**, 63-66 (1993)
- Ohtake, H.; "Learning from Software of Living Organisms," *Bioscience and Bioindustry*, **55**, 519-520 (1997)
- Ohtake, H., J. Kato and A. Kuroda; "Software of Bacterial Cell," *Bioscience and Bioindustry*, **52**, 709-714 (1994)
- Ohtake, H., H. Wu, K. Imazu, Y. Anbe, J. Kato and A. Kuroda; "Bacterial Phosphonate Degradation, Phosphite Oxidation and Polyphosphate Accumulation," *Res. Conserv. Recycl.*, **18**, 125-134 (1996)
- Ohtake, H., T. Yako, T. Tsuji, J. Kato, A. Kuroda and A. Kaneko; "An Approach to Molecular Artificial Life: Bacterial Intelligent Behavior and its Computer Model," *Artificial Life V*, p. 395-401, MIT Press, Cambridge, U.S.A. (1997)
- Record, M. T., W. S. Reznikoff, M. L. Craig, K. L. McQuade and P. J. Schlx; "*Escherichia coli* RNA Polymerase ($E\sigma^{70}$), Promoters, and the Kinetics of the Steps of Transcription Initiation," Neidhardt, F. C., R. Curtiss III, J. L. Ingraham, E. C. C. Lin, K. B. Low, B. Magasanik, W. S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter and H. E. Umbarger eds., p. 1232-1245, ASM press, Washington, D. C., U.S.A. (1996)
- Stewart, R. C. and F. W. Dahlquist; "Molecular Components of Bacterial Chemotaxis," *Chem. Rev.*, **87**, 997-1025 (1987)
- Taguchi, K., H. Fukutomi, A. Kuroda, J. Kato and H. Ohtake; "Genetic Identification of Chemotactic Transducers for Amino Acids in *Pseudomonas aeruginosa*," *Microbiology*, **143**, 3223-3229 (1997)
- Wanner, B. L.; "Phosphorus Assimilation and Control of the Phosphate regulon," *Escherichia coli* and *Salmonella*, Neidhardt, F. C., R. Curtiss III, J. L. Ingraham, E. C. C. Lin, K. B. Low, B. Magasanik, W. S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter and H. E. Umbarger eds., p. 1357-1381, ASM press, Washington, D. C., U.S.A. (1996)
- Wanner, B. L.; "Is Cross Regulation by Phosphorylation of Two-Component Response Regulator Proteins Important in Bacteria?," *J. Bacteriol.*, **174**, 2053-2058 (1992)

Software of Living Systems

HISAO OHTAKE¹, TOSHIO TSUJI², and HIROYUKI KURATA³

¹*Department of Fermentation Technology, Hiroshima University, Higashi-Hiroshima 739-8527*

²*Department of Industrial and Systems Engineering, Hiroshima University, Higashi-Hiroshima 739-8527*

³*Department of Chemistry and Biotechnology, The University of Tokyo, Tokyo 113-8656*

Key words: algorithm, chemotaxis, computer simulation, software, virtual bacteria.

To understand the elaborate system of a living organism, it is essential to know its “software”, as well as its “hardware”. The software of a living organism may be defined as the package of algorithms (methods and procedures) for its survival. The hardware of a living organism is encoded by genes on the chromosome. Its behaviors should be explainable on the basis of algorithms. The algorithms of a living system can be viewed as biological information that has been evolved over its long history of evolution. Among living organisms are bacteria that are probably the simplest systems for analyzing the software of living organisms. In the present paper, we describe our method for constructing a virtual bacterial system as a tool for analyzing the software of a living organism. We also describe bacterial algorithms for surviving during phosphate starvation and exhibiting an intelligent behavior called chemotaxis. In addition, we demonstrate a mobile robot whose behavior is controlled by a computer program designed on the basis of the bacterial chemotaxis algorithm.
