

最終講義 上田哲男 教授

日時： 2012年3月2日(金) 15:00 — 16:30

場所： 電子科学研究所 1階 会議室

題目： 細胞インテリジェンスの自己組織化
～Protoplasmに魅せられて～

電子科学研究所
学術交流委員会委員長
西野 吉則 教授

細胞インテリジェンスの自己組織化

~Protoplasmに魅せられて~

原形質

上田哲男

粘菌 37年
来札 41年

国立大学法人 北海道大学
電子科学研究所 電子機能素子部門
細胞機能素子研究分野

plasma “bilden”

最終講義にあたって

Events become significant only when looked back on.

Rick Stengel TIME's Person of the year. 2011

わたしは、どういう研究者であったか

期待されていること



「大学(人)とは何か」

「研究(者)とは何か」

「何のための研究か」

...

若い人たちへの励まし

これらは、現役の方たちの課題。

内容

細胞インテリジェンスの自己組織化 ~裸の原形質・粘菌に魅せられて~

ひとの営み

Scienceする

第1部：育まれて

わたしの受けた教育

第2部：ともに研究する

1. 切る貼る、解剖する
2. 煮出す 抽出する
3. 寸法をとる
4. 透かして見る, 観る
5. 餌でつる
6. 飴と鞭

第1章 Back ground

1. 1 自己組織化:非平衡化学系
1. 2 プロトプラズム:興奮性、化学受容と走化性

第2章 化学的アプローチ

2. 1 シグナリング
2. 2 化学パターンと細胞行動
2. 3 光応答

第3章 細胞形状のダイナミクス

3. 1 細胞形状の定量化
3. 2 アロメトリ
3. 3 結合振動子系の集団ダイナミクスと運動

第4章 行動インテリジェンス

4. 1 バイオコンピューティング
4. 2 位相パターンと認識

第1部 育まれて

わたしの受けた教育

1960年代後半～1970年代

刷込み imprinting

実験に魅せられて
物事に対する視点

研究テーマに至る道程

前書きのない本は無い

Kein Buch ohne Vorwort

Erich Kästner, Als ich ein kleiner Junge war



Dresden

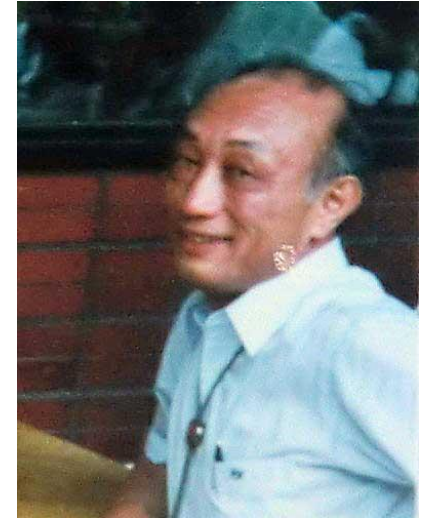
研究とは、一生かかって書くお伽噺だよ。

Die vier Kunstreichen Brüder,

Es war ein armer Mann, der hatte vier Söhne. *Als die herangewachsen waren,* sprach er zu ihnen: „Liebe Kinder, ihr müßt jetzt hinaus in die Welt; *ich habe nichts, was ich euch geben könnte.* Macht euch auf und *geht in die Fremde.* Lernt ein Handwerk und seht zu, wie ihr euch durchschlagt.“...

.... Dieb, Sterngucker, Jäger, Schneider

Kinder-und Hausmärchen der Brüder Grimm, 1812



小島陽之助先生(1926-1988), 1980頃

~20年間

Aller Anfang ist schwer, gilt in jeder Wissenschaft.

Segui il tuo corso, e lascia dir le genti.

(Follow your own road, and let the people talk.)

Karl Marx, Das Kapital, 1867

Es war einmal ein Kind in dem kleinen Dorf. Es spielte in der Natur, und ...

刷り込み imprinting

“仕事”

段取り八分
田んぼの面倒をみる
仕事と生活は一体

古代へのロマン
事の起りへの興味

仕事に時間をかける (プロ)
仕事に時間がかかる (未熟者)

三島郡大字福井

古墳



出会い

“実験”に魅せられて 理学部化学科へ

加藤俊一先生
物理化学研究室 (flash photolysis) で
1~2年生の夏休み、春休み、
実験三昧

→ 実験の奥深さを知る



1966年入学 クラス写真

出会い: 物理 惑星の運動、なぜ。天体物理の本を渡された。
高校3年。化学の人位昇先生、夏休み実験。実験の魅力。化学科へ

加藤俊一先生[東北大より]の物理化学研究室 (flash photolysis) に入入り 1~2年生の夏休み、春休み、実験三昧
ファラデー定数Fの決定、錯体リガンド、配位数の決定、ガラス細工 怪我、アルコールに引火、手を火傷 1週間通院

歴史研究会 飛鳥の古墳めぐり 石上さん(後に神谷研で遭遇)
清水晃先生(生物学、神谷研出身、奈良女子大)でアメーバの実験(遠心 変形)
犬養孝先生 万葉の旅 大和、二上山、山の辺の道、三輪山、名護屋

量子化学の講義がわからなかったので、講義に出ず、図書館でL.Pauling、Introduction to quantum mechanicsを発掘し、読む。
拡散 理学部の書庫で探し当てた 手あかにまみれた雑誌Ann Phys 1905に感動。Einsteinの論文を模写。1ヶ月 午後通い詰める。

神谷宣朗先生の生物学の授業(3年次) 生物の運動 16ミリ映画
3年次春休みに、“ぼくならこうする 分析化学の授業”レポートの提出
3年次化学実験 規定課題+自由課題

“実験 Experiment する”とは、何だろうか？

クロード・ベルナール “実験医学序説” 恒常性

Claude Bernard : Introduction a L'etude De la Medecine Experimentale 1865

実験は客観と主観のあいだの唯一の仲介者である。

直観または感情が実験的構想を生み出す。

実験家は精神の自由を保持しなければならない。

実験は哲学的疑念に立脚している。

偉大な科学者とは新しい思想をもたらす者のことである。

実験的方法とは、精神と思想の自由を宣言する科学的方法である。

われわれは疑念をおこすべきなのであって、懐疑的であってはならない。

実験的見解は完成した科学の最終仕上げである。

科学と科学者はコスモポリタンである。

→心をみがくことが
大事

日本の心の故郷
大和、飛鳥

真偽を決める唯一のものは、実験である

(ファインマン物理学)

○発見の方法論

× 仮説の検証

大津皇子

百伝ふ 磐余の池に 鳴く鴨を
今日のみ見てや 雲隠りなむ

大來皇女

うつそみの 人にあるわれや 明日よりは
二上山を 弟世とわが見む

1967年頃

当麻寺 二上山

研究室配属

高分子溶液論講座

藤田博 教授

小畠陽之助 助教授

寺本明夫 助手



出会い

協同現象 統計力学 (ミクロとマクロ)

Conformational Transition

卒論テーマ

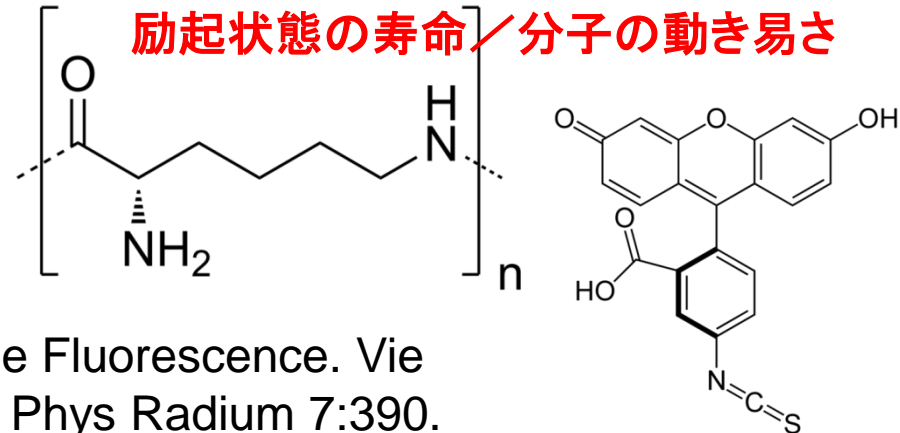
“**蛍光偏光解消度**測定によるポリリジンのヘリックス コイル転移にともなう**回転運動**の解明”

$$1/P = 1/P_0 + (1/P_0 - 1/3) \cdot (RT/vM) \cdot (\tau/\eta)$$

測定原理

Perrin

フランス語の論文



Perrin, F. (1926) Polarization de la Lumiere de Fluorescence. Vie Moyenne de Molecules dans L'etat Excite. J. Phys Radium 7:390.

北大北12条 銀杏並木



薬学部前 1971年



電子研前 2007年

北キャンパスへ移転

大学院入試の後、
**“これからは、
毎日が試験だよ。”**(藤田)

指導の小島先生 北大薬へ

饞別の言葉

“労を惜しむな。” (寺本)



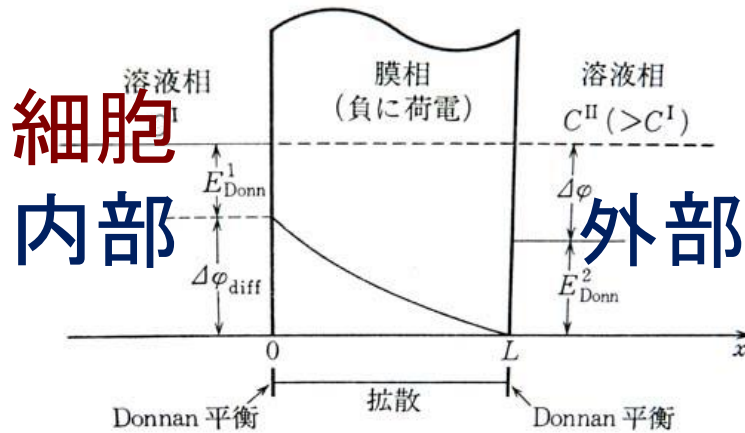
藤田先生

1.1 自己組織化： 非平衡化学系

1. 荷電膜における輸送現象
2. BZ反応系への挑戦

非平衡開放系としての膜現象

Membrane phenomena
(荷電膜)



濃度差
温度差
電位差
圧力差

Nernst-Planck equation

$$J_i = -u_i' \cdot C_i \cdot \frac{d\tilde{\mu}_i}{dx}$$

流束 flux

電気化学ポテンシャルの勾配
(熱力学的力) force

$$J_+ = -u_+'C_+ \left(RT \frac{d \ln a}{dx} + F \frac{d\phi}{dx} \right)$$

$$J_- = -u_-'C_- \left(RT \frac{d \ln a}{dx} - F \frac{d\phi}{dx} \right)$$

$$J_+ - J_- = 0$$

大学院1-2年生
膜電位、膜輸送

$$\frac{d\phi}{dx} = \frac{u_+'C_+ - u_-'C_-}{u_+'C_+ + u_-'C_-} \cdot \frac{d(\ln a)}{dx}$$

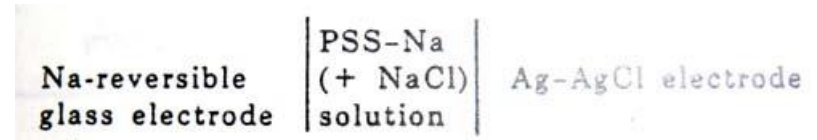
膜内、高分子電解質溶液中の

低分子イオンの活量係数 γ_i 、移動度 u_i

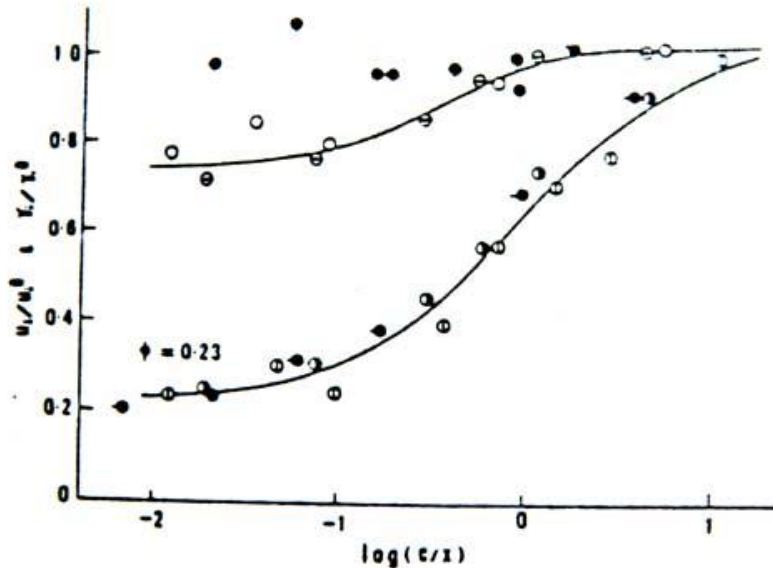
アイソトープ

カロメル電極の自作

Counter ion, co ion



LiCl
NaCl
KCl
RbCl
CsCl



$$(\gamma_+'C_+)(\gamma_-'C_-) = \gamma_{\pm}^2 C^2 = a^2$$

$$\gamma_+' = \gamma_{\pm} \frac{C_- + \theta}{C_- + X}, \quad \gamma_-' = \gamma_{\pm}$$

$$u_+' = u_+ \frac{C_- + \theta}{C_- + X}, \quad u_-' = u_-$$

θ は有効荷電密度と呼ばれ、 $\theta < X$ である。

X: ポリスチレンスルホン酸の濃度
ポリスチレンのスルホン化

10年後

データ送れとのリクエストの手紙

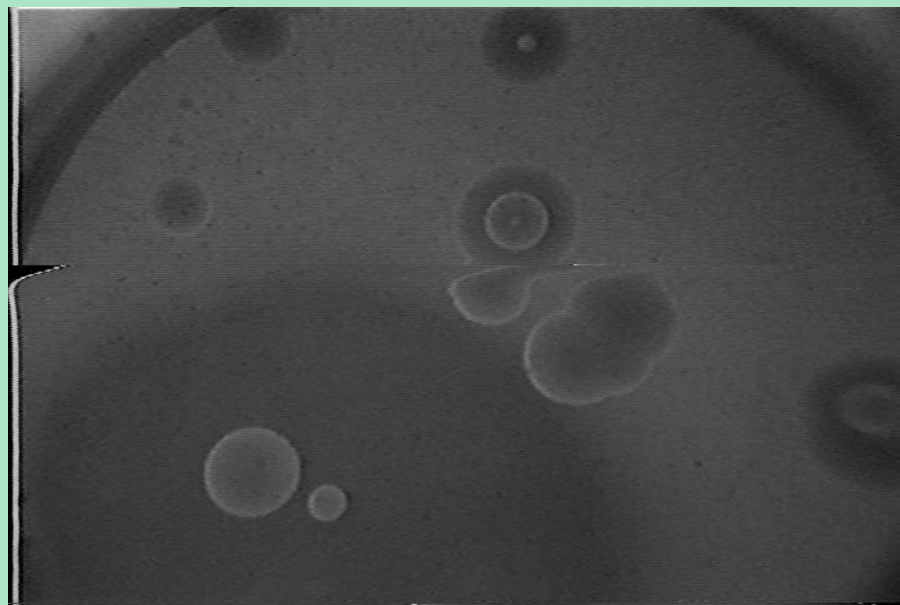
博士課程進学 1972年

小島指導1: 研究テーマを提案せよ

化学系におけるパターン形成: BZ反応の反応経路を決める

BZ反応

臭素酸ナトリウム	NaBrO ₃	0.15 M
硫酸	H ₂ SO ₄	0.30 M
マロン酸	CH ₂ (COOH) ₂	0.10 M
臭化カリウム	KBr	0.03 M
フェロイン	[Fe(phen) ₃] ²⁺	5.0 mM



$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \nabla^2 c_i$$

反応拡散カップリング

しかし... 挫折 → 後日譚

Table 1. The FKN Mechanism with Rate Constants.

Reaction	k_f	k_r
(R1) $\text{Br}^- + \text{HOBr} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{R1} = 8 \times 10^9 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$	$k_{-R1} = 110 \text{ s}^{-1}$
(R2) $\text{Br}^- + \text{HBrO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{HOBr} + \text{HOBr}$	$k_{R2} = 3 \times 10^6 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$	$k_{-R2} = 2 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
(R3) $\text{Br}^- + \text{BrO}_3^- + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{HOBr} + \text{HBrO}_2$	$k_{R3} = 2 \text{ M}^{-3}\text{s}^{-1}$	$k_{-R3} = 3.2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
(R4) $\text{HBrO}_2 + \text{HBrO}_2 \xrightleftharpoons{\text{H}^+} \text{HOBr} + \text{BrO}_3^- + \text{H}^+$	$k_{R4} = 3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{-R4} = 1 \times 10^{-8} \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$
(R5) $\text{HBrO}_2 + \text{BrO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Br}_2\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{R5} = 42 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$	$k_{-R5} = 2.2 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
(R5a) $\text{Br}_2\text{O}_4 \rightleftharpoons 2 \text{BrO}_2$	$k_{R5a} = 7.4 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$	$k_{-R5a} = 1.4 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
(R6) $\text{Ce(III)} + \text{BrO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Ce(IV)} + \text{HBrO}_2$	$k_{R6} = 8 \times 10^4 \text{ M}^{-2}\text{s}^{-1}$	$k_{-R6} = 8.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$



Zbotinski

The Oregonator Mass-Action dynamics in a well-stirred, homogeneous system.

$$(1) \quad dX/dt = k_1AY - k_2XY + k_3AX - 2k_4X^2$$

$$(2) \quad dY/dt = -k_1AY - k_2XY + 1/2k_c f BZ$$

$$(3) \quad dZ/dt = 2k_3AX - k_c BZ$$

BZ反応系のモデル

Field, R. J., Koros E., and Noyes, R. M.,
Oscillations in chemical systems .2. Thorough analysis of temporal oscillation In bromate-cerium-malonic acid system, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 8649-64 (1972)

Eqs. 1-3 are typically scaled (Tyson, 1985; Scott, 1994) as E

$$(4) \quad \epsilon(dx/d\tau) = qy - xy + x(1-x) \quad \text{Oregonator}$$

$$(5) \quad \epsilon'(dy/d\tau) = -qy - xy + fz$$

$$(6) \quad dz/d\tau = x - z$$

Eugene,
Oregon

引退、小Lab



非平衡状態での物質系の自己組織化

Prigogine, Ilya (1961). *Thermodynamics of Irreversible Processes* (Second ed.).

Glansdorff, Paul; Prigogine, I. (1971). *Thermodynamics Theory of Structure, Stability and Fluctuations*

Prigogine, Ilya; Nicolis, G. (1977). *Self-Organization in Non-Equilibrium Systems*. Wiley. “散逸構造”(岩波)

$$d_i S \geq 0.$$

$$\sigma = \sum J_i X_i \geq 0.$$

$$P = \frac{d_i S}{dt} = \int \sigma dV \geq 0$$

General evolution criterion

$$d_X P = \int dV \sum J_i dX_i \leq 0$$

Glansdorff, P., Prigogine, I (1964) On a general evolution criterion in macroscopic physics

Physica 30, 351-374



博士課程での研究

“膜は、生物では重要だ。生体膜をやります。”

1.2 プロトプラズム： 興奮性、化学受容と走化性

1. イカ巨大軸索、車軸藻
2. 植物の匂い応答
3. 原生生物の走化性

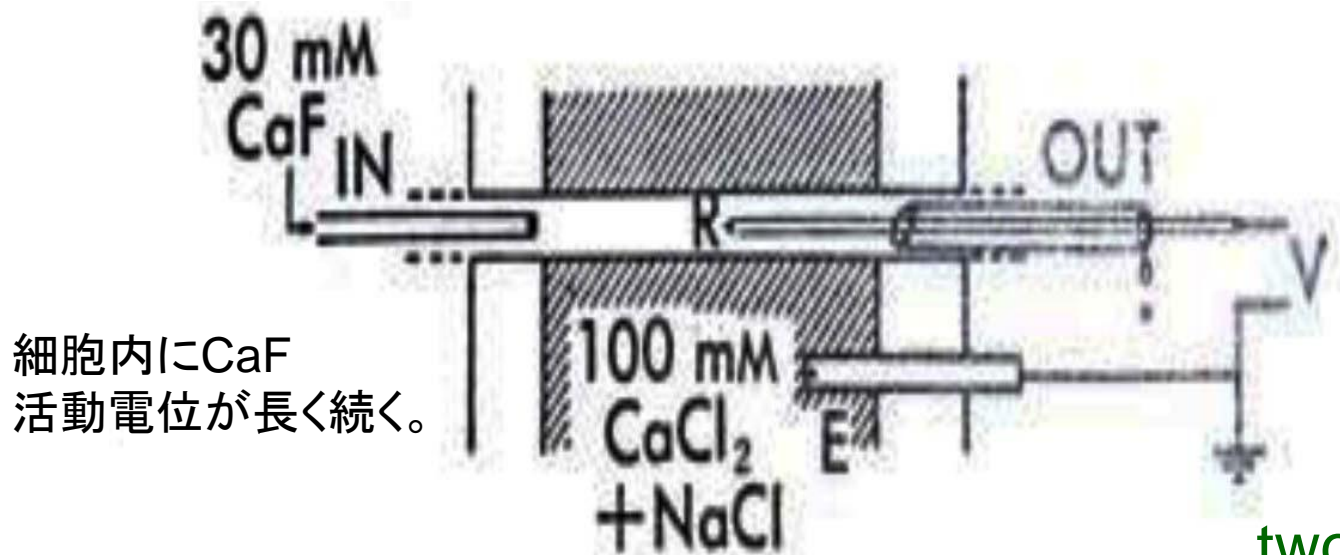
1.1 神経興奮 excitability



神経軸索の内部還流法

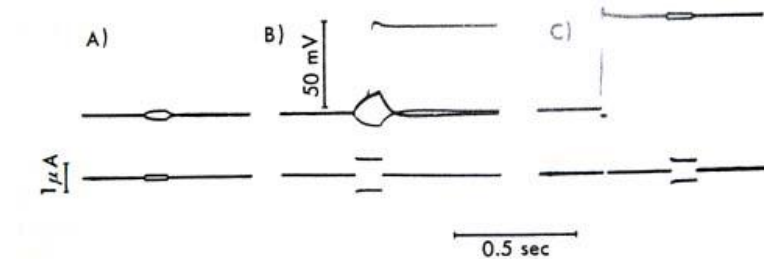
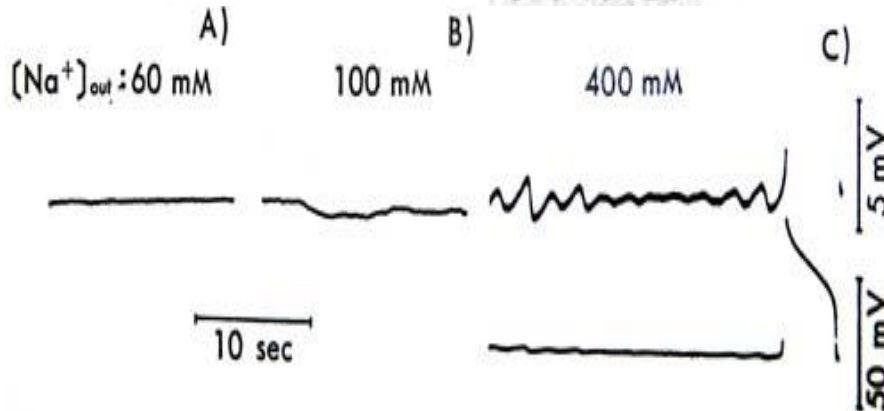
Tasaki, I. "Nerve Excitation"

ヤリイカ



細胞内にCaF
活動電位が長く続く。

two steady states



非平衡状態と生理機能

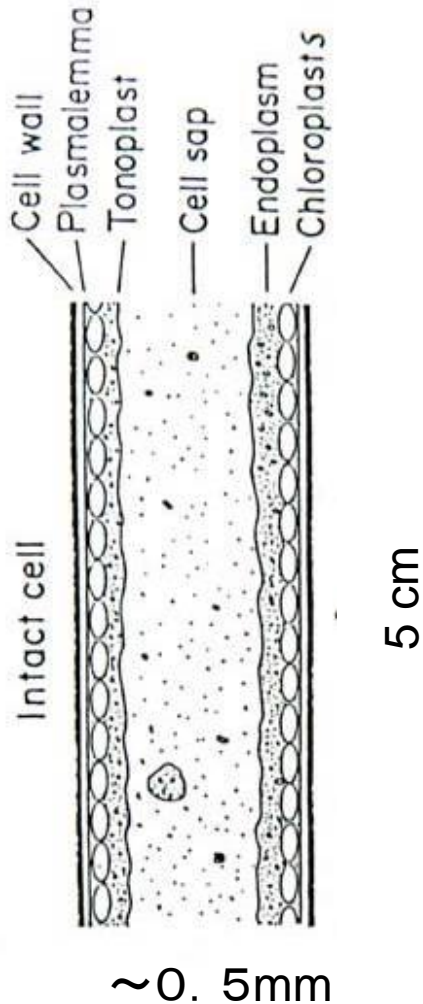
京都府伊根町の漁協の物置にて、イカ巨大神経軸索の内部還流実験中の上田(井上撮影)



Nitella protoplasmic droplet

夏

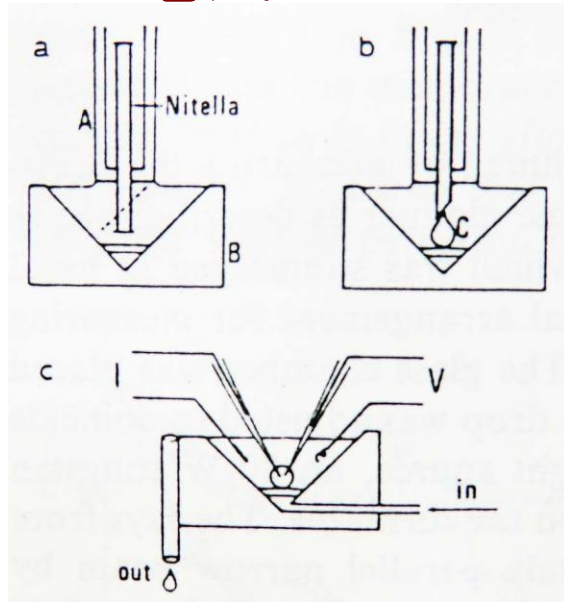
車軸藻 すべての陸上植物の起源



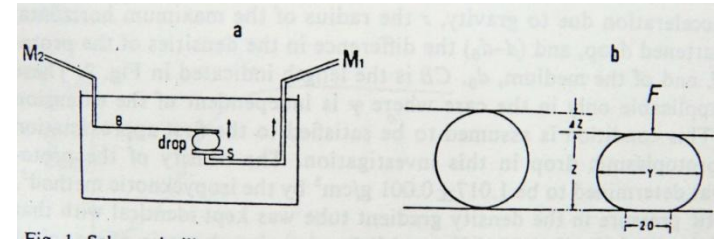
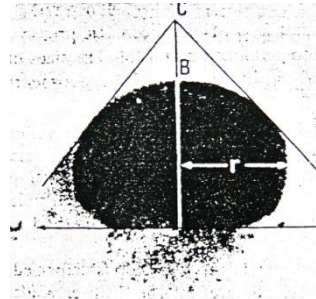
Kamiya, N

興奮性 *Nitella* 原形質ドロップ 表面(膜)の性質

1. 電気生理



2. 表面力



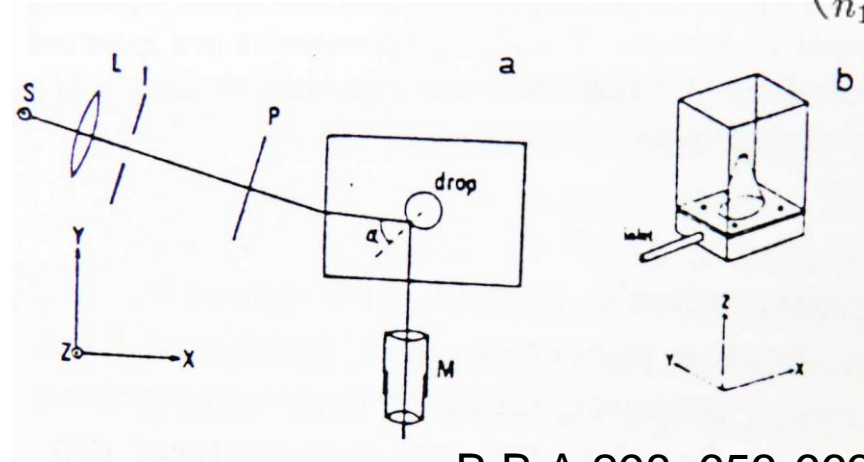
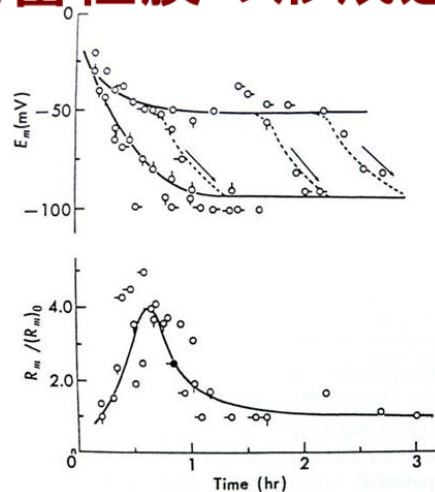
B.B.A.318, 326-334 (1973)

3. 光学 屈折率

Brewster's angle

$$\theta_B = \arctan\left(\frac{n_2}{n_1}\right),$$

興奮性膜の形成過程

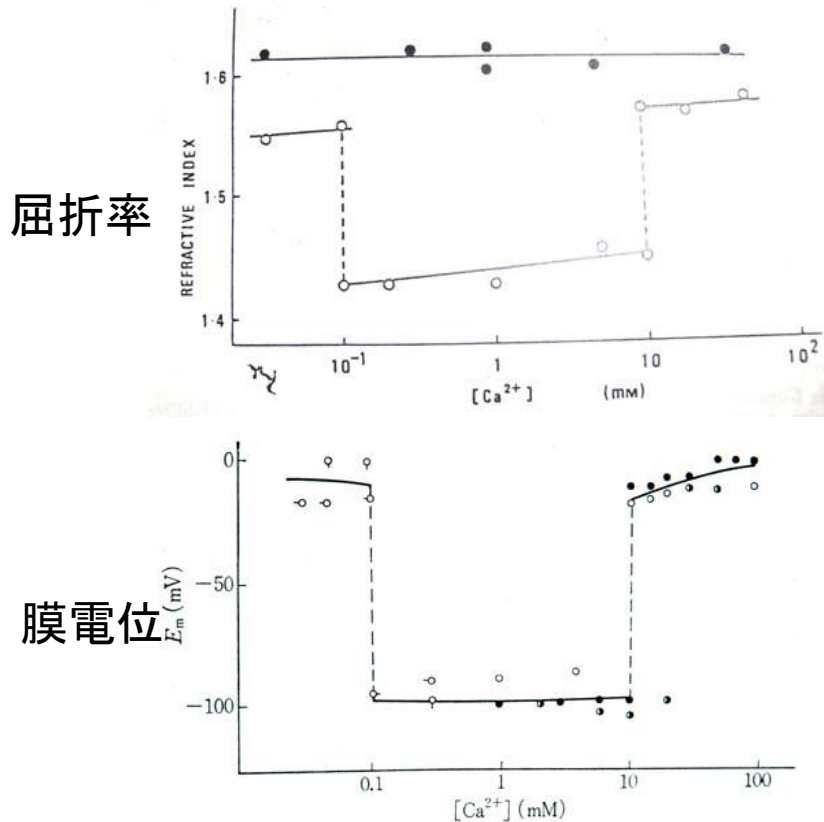


B.B.A.298, 653-663(1973)

興奮性原形質ドロップレット

アイトープ委員会
核燃料？
薬物の効果

2つの定常状態

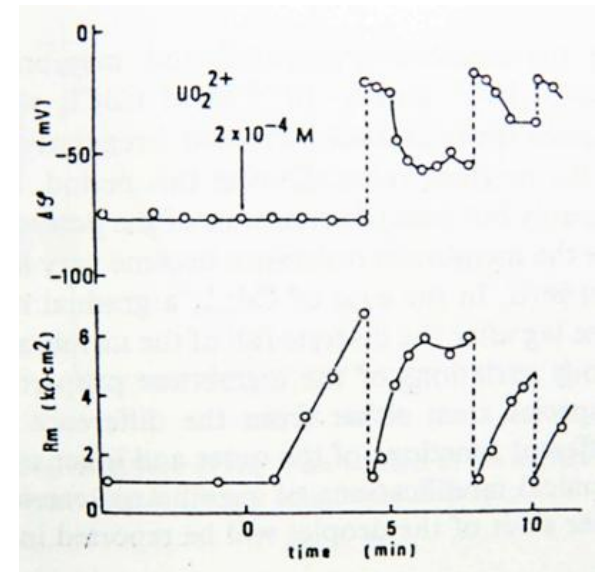


屈折率

膜電位 E_m (mV)

膜電位

電気抵抗



10年後

Ueda, T., Muratsugu, M., Inoue, I. and Kobatake, Y. (1974) Structural change of excitable membrane formed on the surface of protoplasmic drops isolated from Nitella. J. Membrane Biol. 18, 177-186.

Inoue, I., Ueda, T., and Kobatake, Y. (1973) Structure of excitable membranes formed on the surface of protoplasmic drops isolated from Nitella. I: Conformation of surface membrane determined from the refractive index and from enzyme actions. Biochim. Biophys. Acta 298, 653-663

TOKO K. et al (1985) Biophysical Chemistry 21 (1985) 295-313
電気的散逸構造

指導者の不在

井上勲さんNIHへ留学(2年間)

面倒を見てもらえる、
なんとかしてもらえる

甘え、に気づく。

「甘えの構造」、土居健朗(1971)

する → 成る

発表できるほどに十分に調べたから、論文になっているでしょう。

敵国語だと論文が通らないと思い、ドイツ語で書いたのがある。

医者は変な人種で、オッシロスコープも組み立てたのです。

収入について

最初、秘書の給料よりひくかった。10年ほど倍々で増えた。アメリカは面白い国だと思った。



Dr. Ichiji Tasaki (田崎一二)
(1910 - 2009)

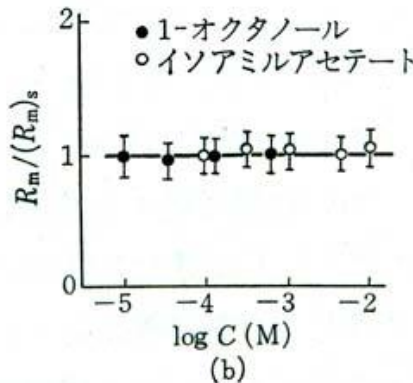
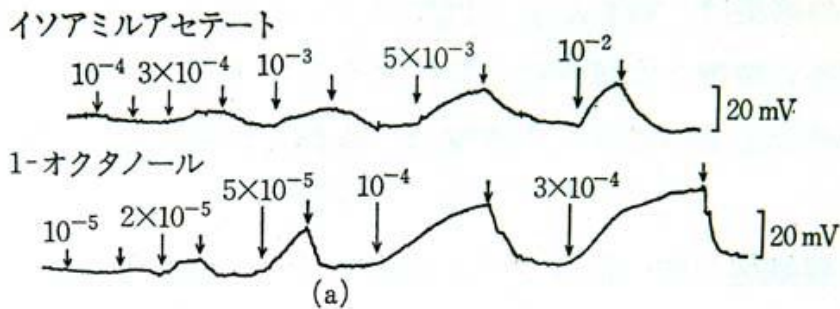
ジンギスカンを2人でつつきながら

生理学と地球物理は似ている。

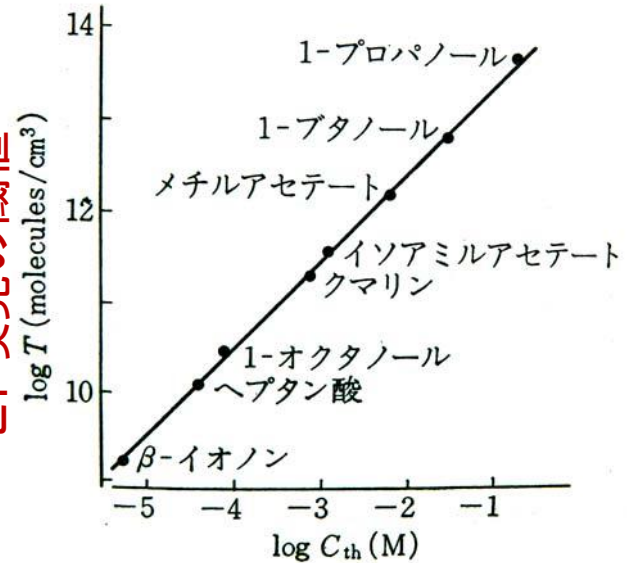
実験台の整理整頓について
Socrates beard!になってしまう

1.2 匂い応答性 (車軸藻)

嗅細胞 = 神経細胞 興奮性 → 匂い応答



ヒト嗅覚の閾値



シャジクモ電位応答の閾値

植物の匂い応答

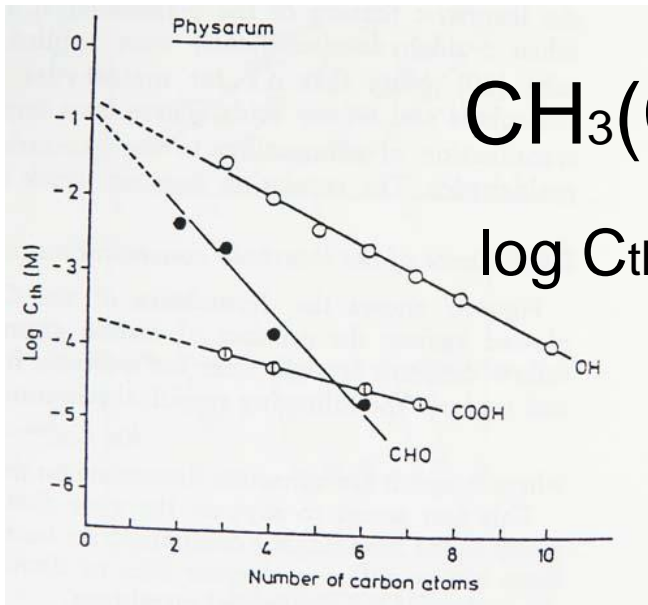
Ueda, T., Muratsugu, M., Kurihara, K. and Kobatake, Y. (1975) Olfactory response in excitable protoplasmic droplet and internodal cell of Nitella. Nature 253, 629-631.

Ueda, Kurihara, Kobatake (1975) Response of Nitella internodal cell to chemical stimuli: a model for olfactory receptor system. J.Memb. Biol.25,271-284

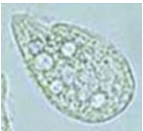
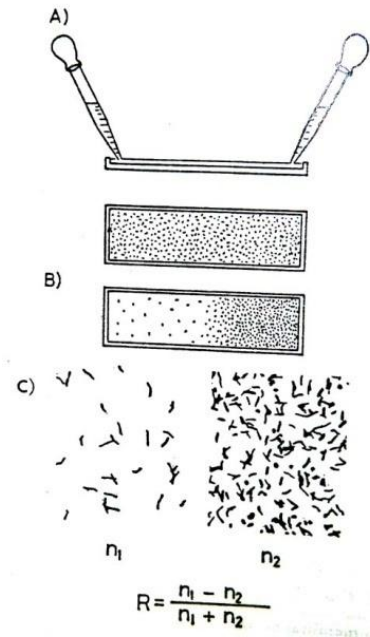


疎水性化合物に対する応答

受容膜の疎水性 テトラヒメナ、粘菌の走化性



$$\log C_{th} = -A \cdot n + B$$



膜—溶液相で分配平衡

$$\mu_i^{0s} + RT \ln C_i^s = \mu_i^{0m} + RT \ln C_i^m$$

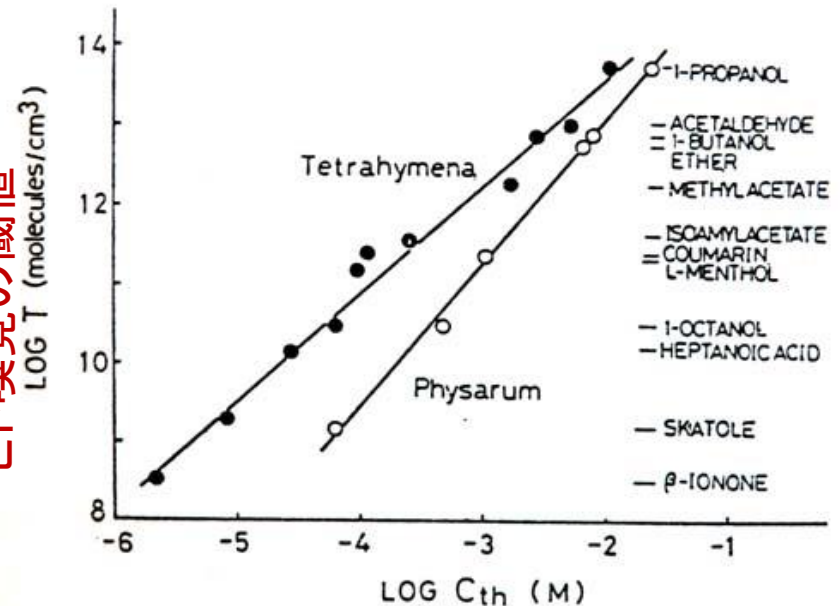
CH2一個当たりの化学ポテンシャルを考える

$$\ln C_i^s = -(\mu_{\text{CH}_2}^{0s} - \mu_{\text{CH}_2}^{0m}) n / RT + \ln C_i^m$$

傾きから

$$A = (\mu_{\text{CH}_2}^{0s} - \mu_{\text{CH}_2}^{0m}) / 2.3 RT$$

ヒト嗅覚の閾値

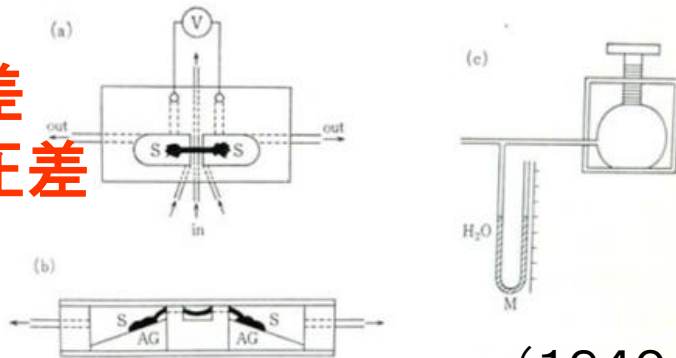


走化性の閾値

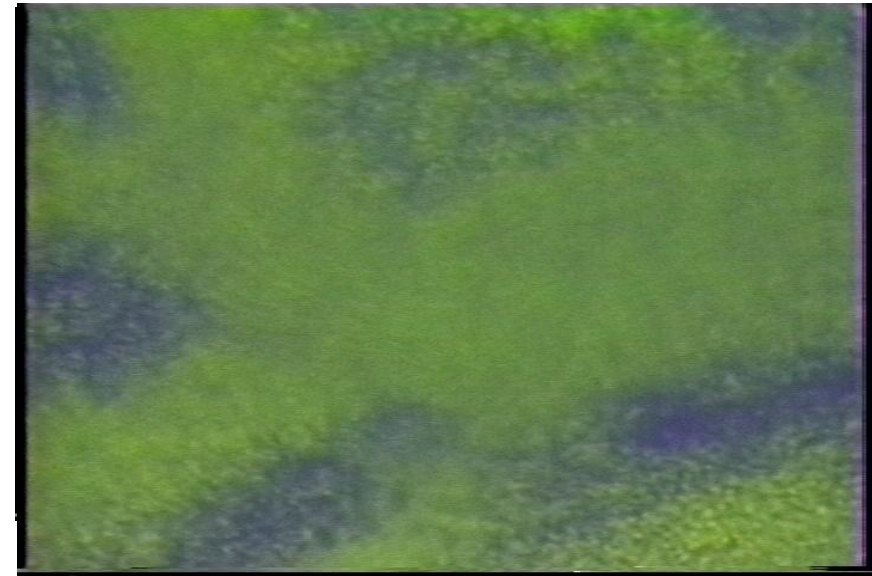
Shuttle streaming of protoplasm

神谷の複室法

電位差
静水圧差



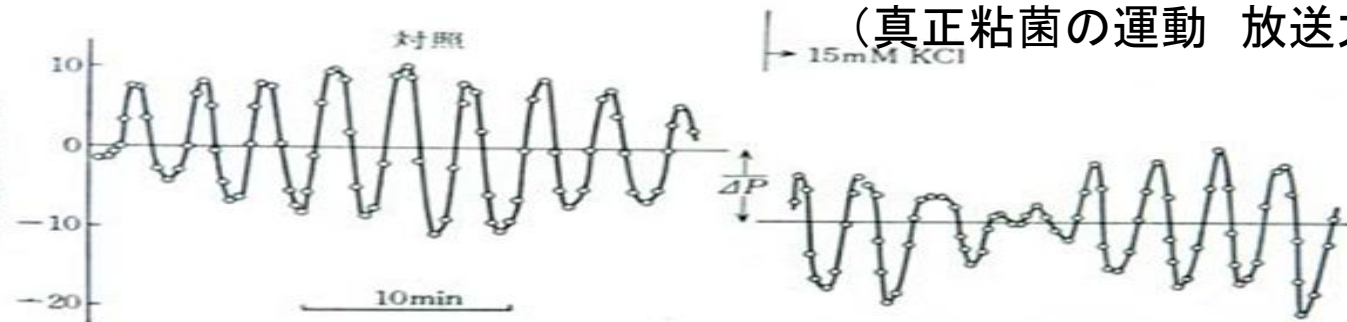
(1940's)



(真正粘菌の運動 放送大学教育振興会より)

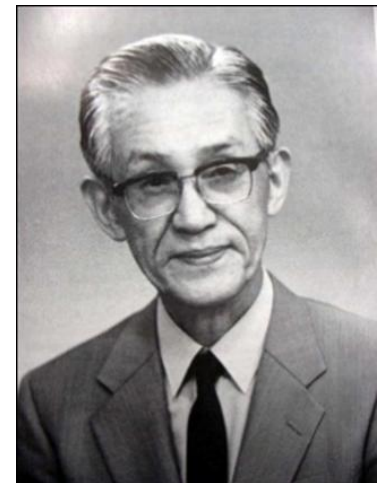
(神谷宣朗教授)

静水圧差

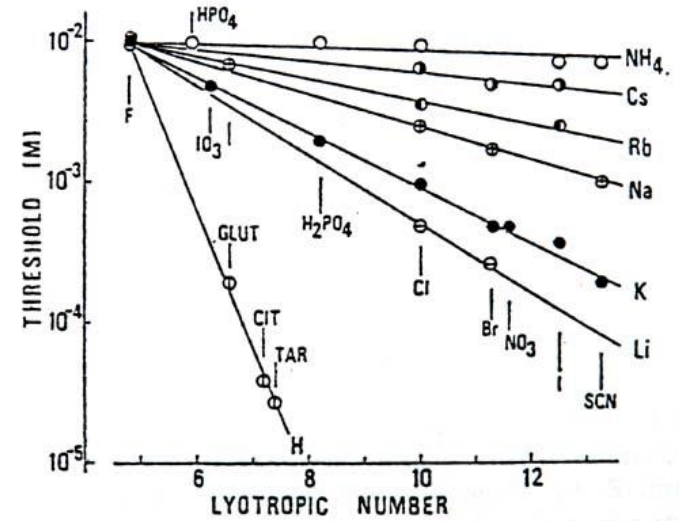
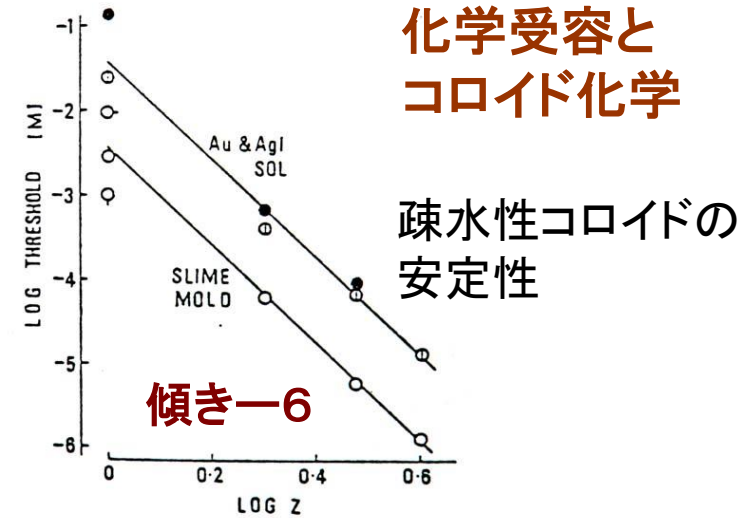
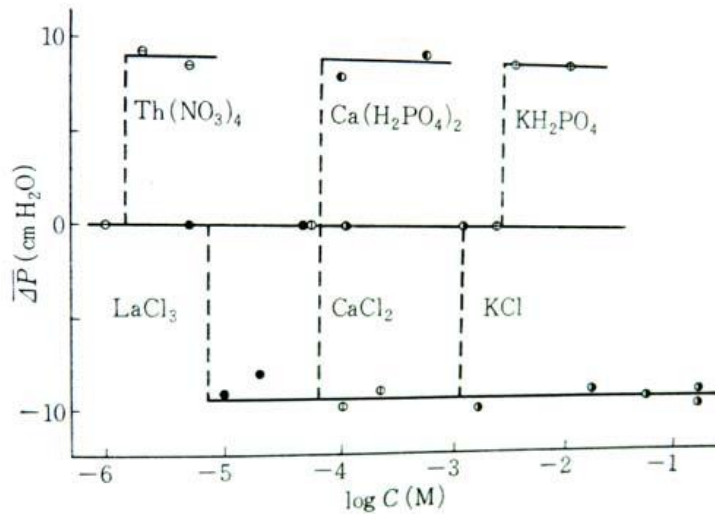
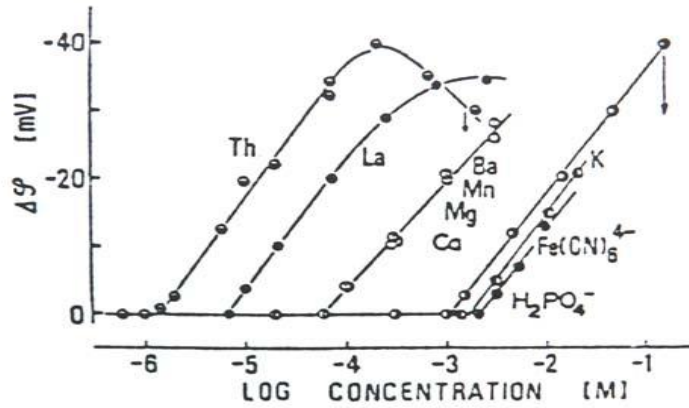


Difference in hydrostatic pressure = 原形質流動の駆動力

平均的なずれ = 走化性の駆動力



粘菌の化学受容と走化性



Ueda, T., Terayama, K., Kurihara, K. and Kobatake, Y. (1975) Threshold phenomena in chemoreception and taxis in the slime mold *Physarum polycephalum*. J. Gen. Physiol. 65, 223-234.

薬品物理化学の学生実習

電気回路

粘度（ポリスチレン アクチン GF変換）

電極pH

旋光度（化学反応速度）

“結果が出るまでやる”



PhDの取得（1975）

小島指導2

君独自の研究方針を表明せよ。

“人の後追い仕事はだめだ。神谷や秦野のまねごとでは、ここで研究することを認めない。違いをはっきりさせよ。”
(小島)

研究進路の決定： 神経科学・脳科学
2つの選択肢 または
下等生物の世界



Protoplasmの世界へ

研究方針の表明

Historical survey on *Physarum* study

~200 B.C. 中国 first awareness of this organism

1800 Myxomycetes (slime + mushrooms)

1900 Mycetozoa (mushroom+animals)
behavior of lower organisms (Loeb)

1930's **rhythm** (Seifriz)

1950's **shuttle streaming** of protoplasm (Kamiya)

1960's **biochemistry & morphology** of cell motility
(Hatano, Wohlfarth-Bottermann)

molecular biology of cell development (Rusch, Dove)

genetics (Dee, Carlile)

BZ reaction(Zhabotinski), glycolysis (Hess)

1970's theoretical biology of cell cycle (Tyson, Kauffman)

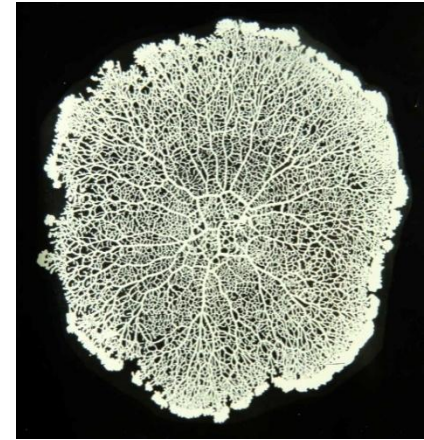
chaos: dynamic behavior of **complex system**

Dissipative structure (Prigogine)

Syनेgetics (Haken)

1975 Behavior: information processing (Ueda)

cellular intelligence



actin

differentiation

cancer

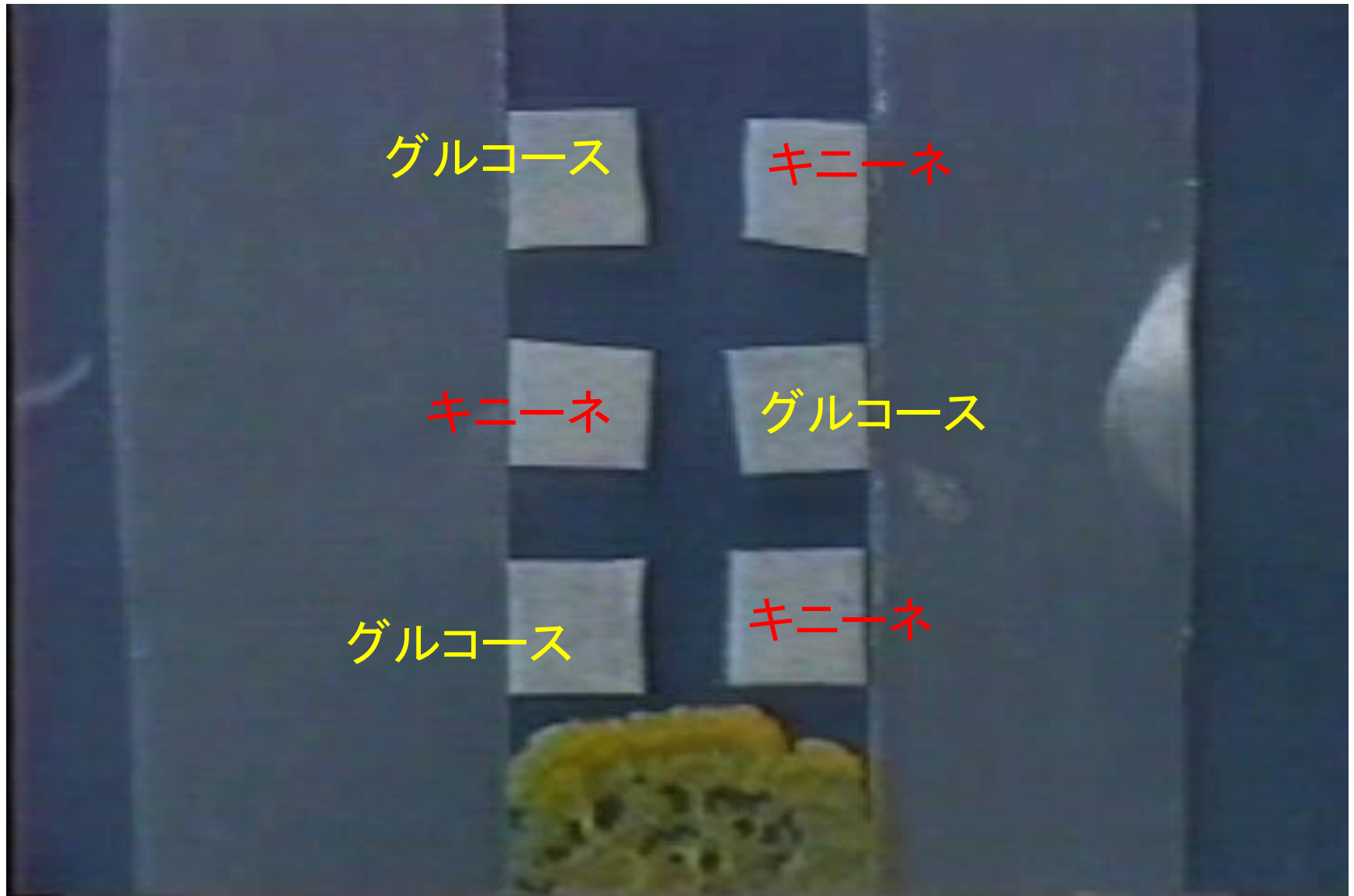
以来

2012 37 years

2.1 シグナリング

signaling
information processing

粘菌の走化性 嫌なものを避け、好きなものへ向かう



Chemotaxis の事始め

durch Eisen und Blut, Bismarck

7. März 1884.

BOTANISCHE ZEITUNG.

Redaction: A. de Bary. L. Just.

知覚
認識

Inhalt. Orig.: E. Stahl, Zur Biologie der Myxomyceten. — Litt.: F. G. Kohl, Beitrag zur Kenntniss des Windens der Pflanzen. — M. Micheli, Contributions à la flore du Paraguay. — Personalnachrichten. — Neue Litteratur. — Anzeigen.

Zur Biologie der Myxomyceten.

Von
E. Stahl.

Die Wahrnehmung, dass die Plasmodien der Myxomyceten in ihrer Bewegungsrichtung von äusseren Factoren beeinflusst werden, ist fast ebenso alt als die Kenntniss der Ortsbewegung selbst, denn bald nachdem durch die Arbeiten von de Bary, Cienkowski u. a. die Bewegungserscheinungen selbst einer genaueren Analyse unterworfen worden waren, wurden auch Thatsachen bekannt, die auf eine Beeinflussung der Bewegungsrichtung durch äussere Factoren schliessen liessen.

Den Einfluss des Lichtes auf die Bewegungsrichtung der Plasmodien hat, nach früheren

andere Factoren die Bewegungsrichtung beeinflussen müssen.

Die hier mitgetheilten Beobachtungen

Perception, that is, the plasmodia of the myxomycetes are influenced by external factors in their direction of movement, is almost just as old as the knowing of the location-movement itself, because soon after movement-phenomena themselves were conquered to a right analysis through the works by de Bary, Cienkowski etc., facts also became known which concluded on the influence of the movement direction through external factors.

Effects of light on the direction of the movement ...

Cell Behavior:

環境情報
 光, 温度, 湿度,
 化学物質, 高分子ナノ表面...

Environmental Information
 Light, temperature, dryness, chemicals, solid surface, etc.

Receptors

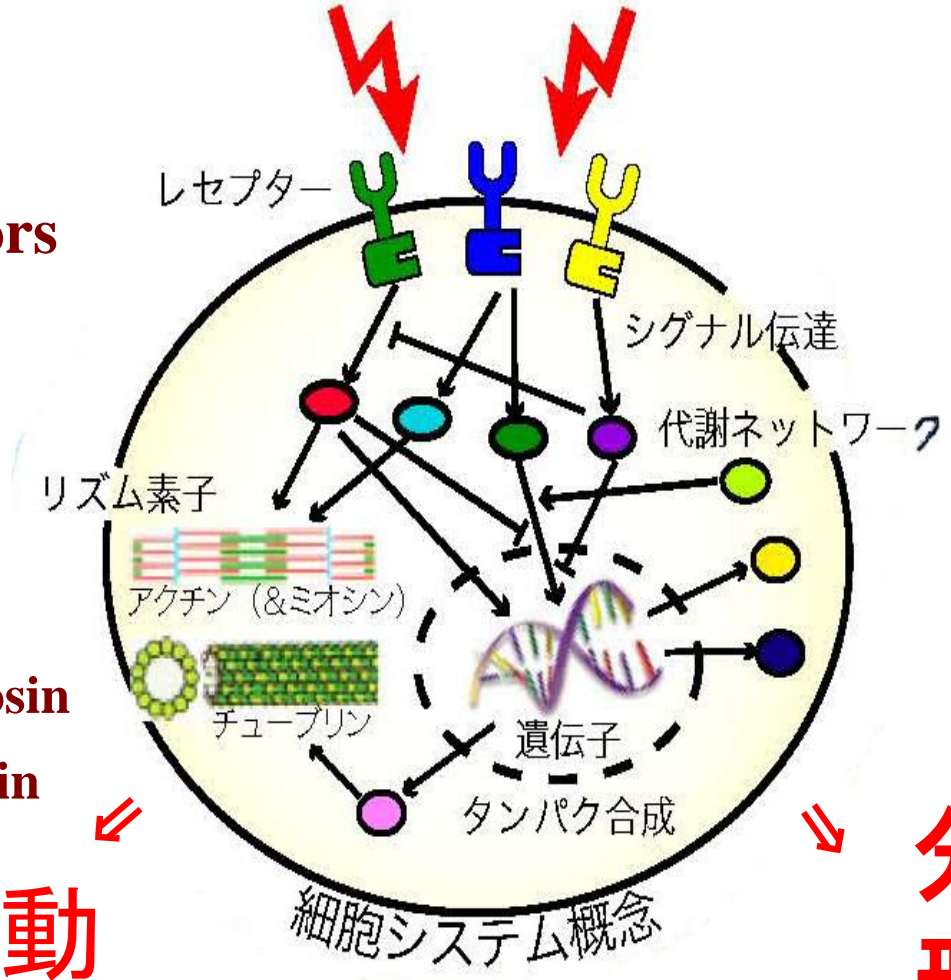
Signal transduction

Rhythm apparatus

Metabolic networks

Actin & myosin
Tubulin

Genes
 protein synthesis



細胞行動

**分化、
形態形成**

The Cell as a System

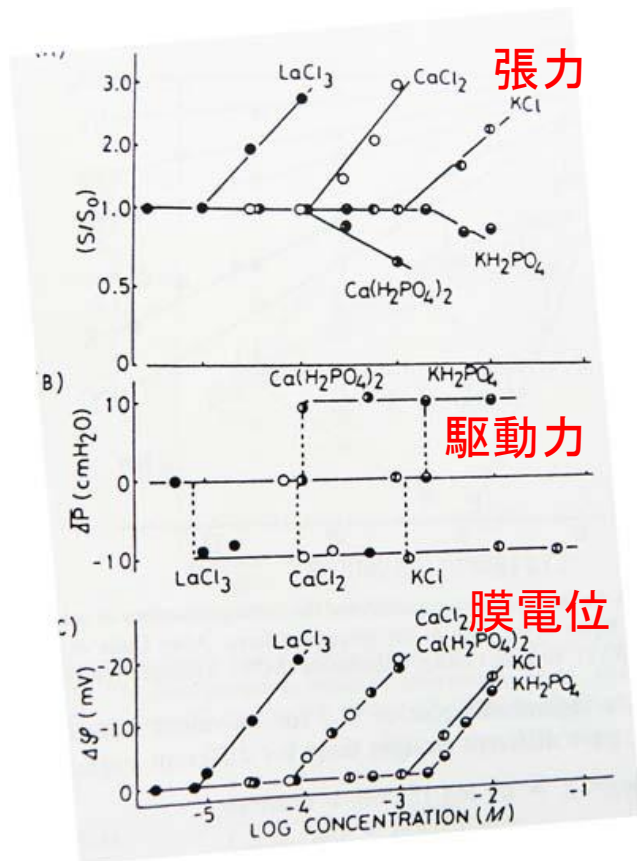
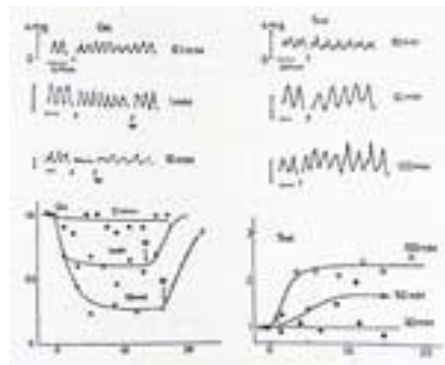
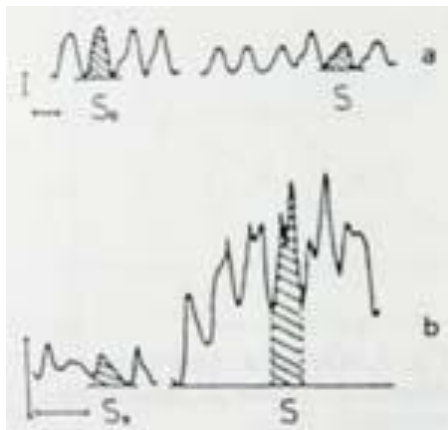
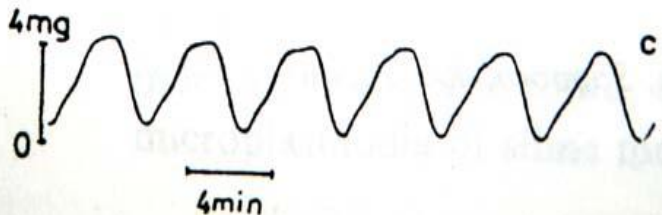
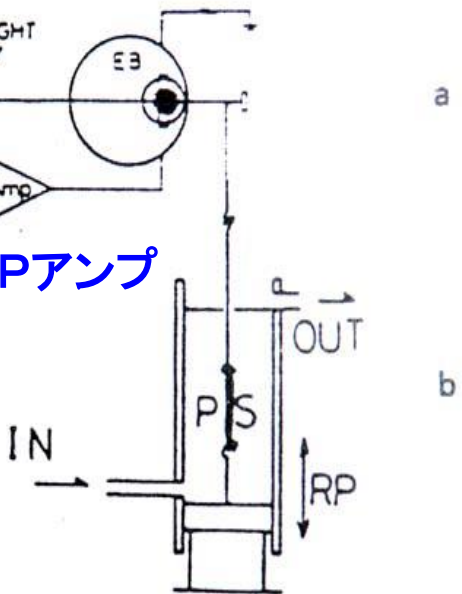
好き・嫌いの判断と収縮性

張力計

電流計

太陽電池

OPアンプ



Ueda, T. and Kobatake, Y. (1980) Contraction rhythm in the plasmodium of Physarum polycephalum: Dependence of the period on the amplitude, temperature and chemical environment. *Europ. J. Cell Biol.* 23, 37-42.

Ueda, T., Muratsugu, M., Kurihara, K., and Kobatake, Y. (1976) Chemotaxis in Physarum polycephalum: Effects of chemicals on isometric tension of the plasmodial strand in relation to chemotactic movement. *Exp. Cell Res.* 100, 337-344.

Hato, M., Ueda, T., Kurihara, K., and Kobatake, Y. (1976) Changes in membrane potential of slime mold Physarum polycephalum in response to chemical stimuli. *Biochim. Biophys. Acta* 426, 73-80.

細胞内情報伝達 収縮調節因子の探索

フンボルト研究員

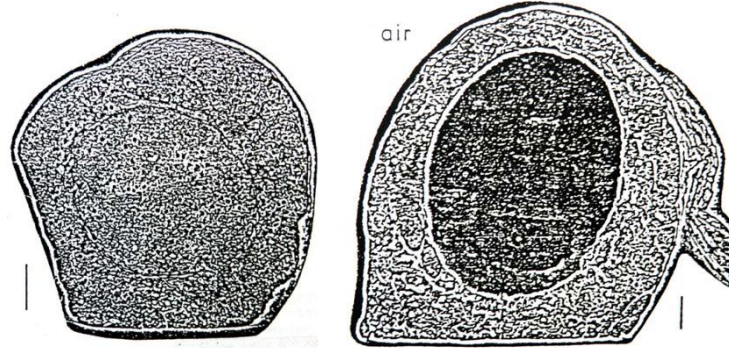
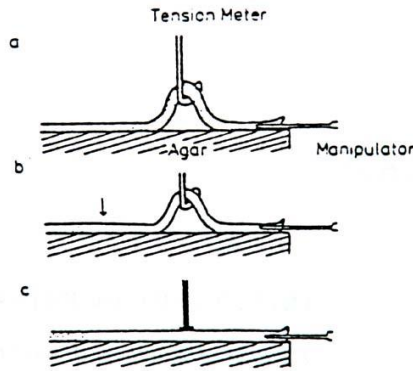
周囲の声：研究者になりたいければアメリカだろう。
どうしてヨーロッパなのだ。アホ。

ゾルを人口液で置換



Prof. K.E. Wohlfarth-Bottermann

形態学-生理学

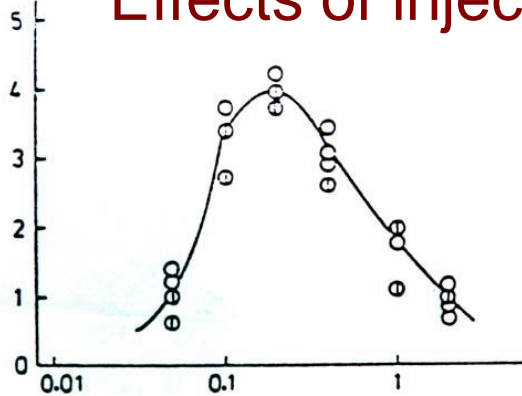


高ATP濃度

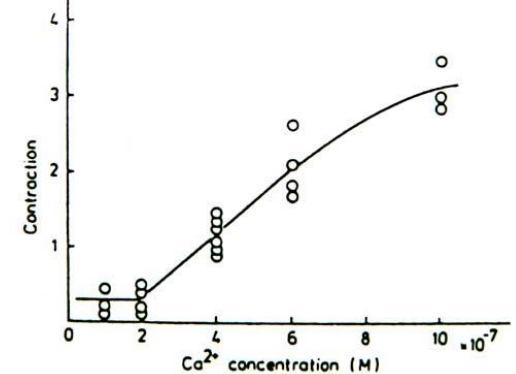


収縮性

Effects of injected ATP and Ca



ATP濃度



Ca濃度

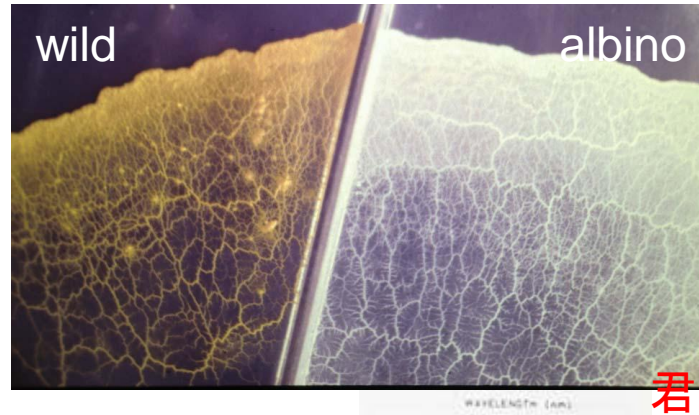
Ueda, T. and Goetz von Olenhusen, K.(1978) Replacement of endoplasm with artificial media in plasmodial strands of Physarum polycephalum: Effects on contractility and morphology. Exp. Cell Res. 116, 55-62.

Ueda, T., Goetz von Olenhusen, K. and Wohlfarth-Bottermann, K.E.(1978) Reaction of the contractile apparatus in Physarum to injected Ca, ATP, ADP and 5'AMP. Cytobiologie 18, 76-94.

突然変異体の利用

British Council 研究員

受容膜の構造変化



微生物学

Microbiology at
Imperial College
(Dr.M.Carlile)

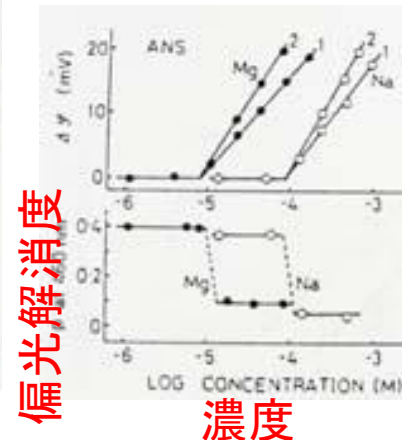
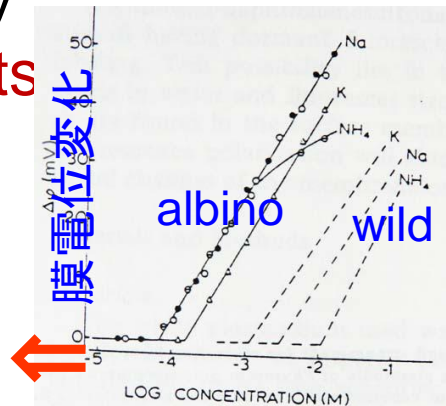
蛍光偏光解消法

(Perrin)

君の論文は、100年後に読まれる。
これを意識して書くように。

local viscosity

albino mutants
の利用



化学受容 感受性
の突然変異株

遺伝学

Ueda, T. and Carlile, M.,J. (1983) The genetic basis of differences in cation chemoreception sensitivity in plasmodia of the myxomycete *Physarum polycephalum*.
J. Gen. Microbiol. 129, 2475-2480.

Ueda, T. and Kobatake, Y. (1979) Spectral analysis of fluorescence of 8-anilino-naphthalene sulfonate in chemoreception with a white plasmodium of *Physarum polycephalum*: Evidence for conformational change in chemoreceptive membrane. *Biochim. Biophys. Acta* 557, 199-207.



Life cycle 生活環

遺伝

次世代への
形質の伝わり方

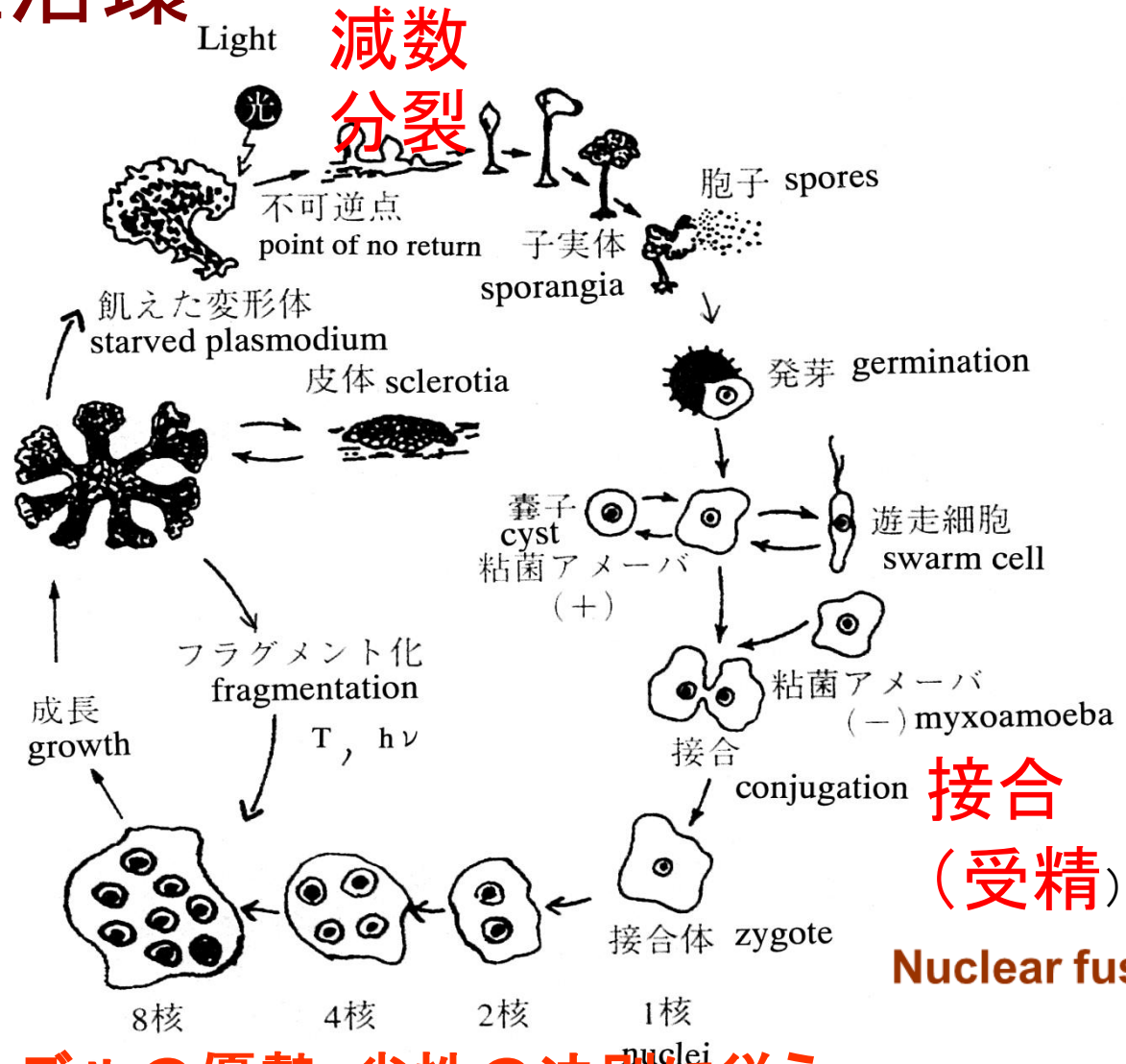
plasmodium

変形体

交配実験

化学感受性は、メンデルの優勢・劣性の法則に従う

Life cycle of the true slime mold



Life cycle mutants

diplophase

apogamic

plasmodium

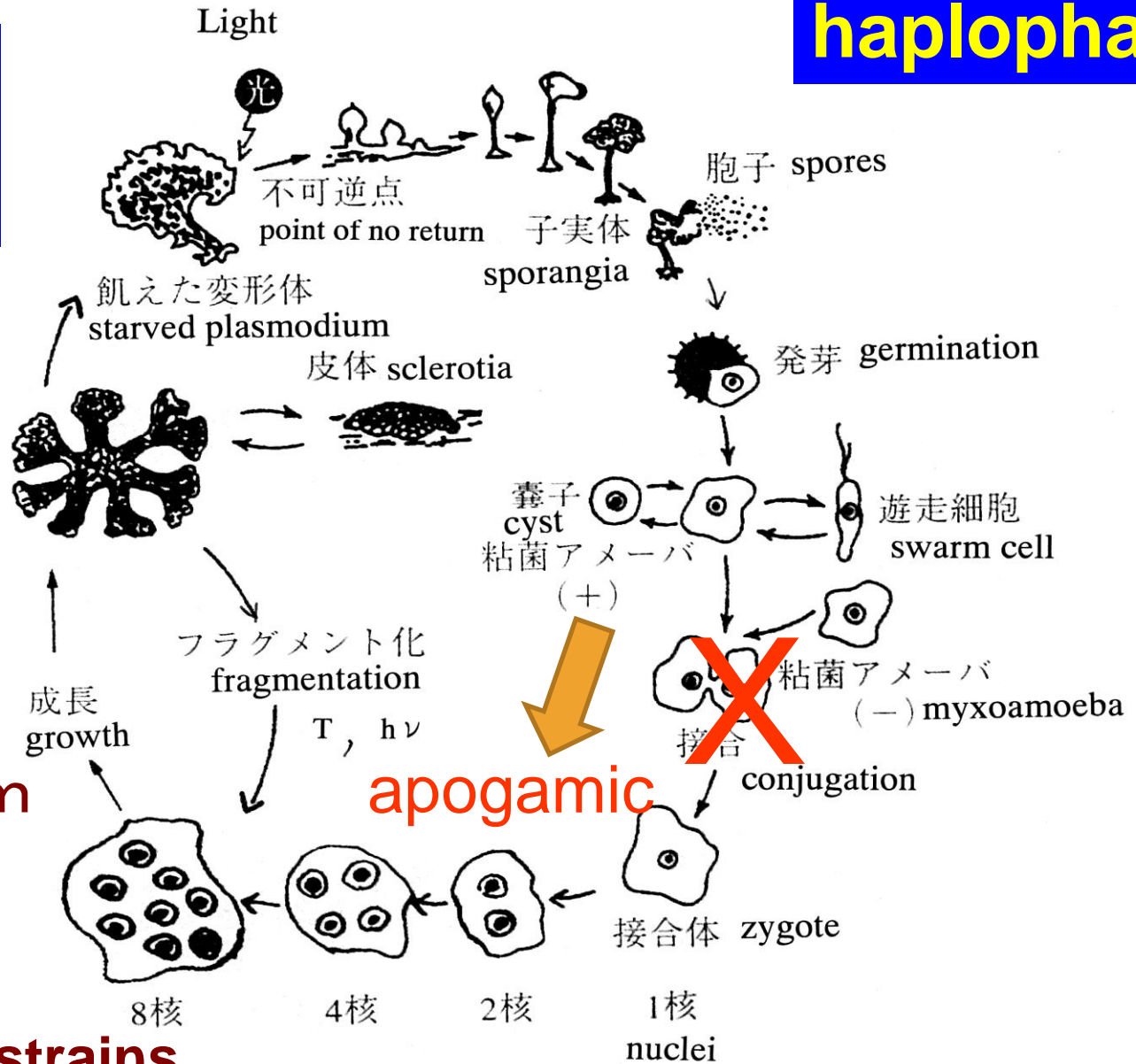
* Size

10 μ m ~ m

* genetics

homothalic strains

haplophase



Life cycle of the true slime mold

“Like Nothing on Earth”, Dieter Kaiser, Karlheinz Bauman, Westdeutscher Rundfunk

森での生活

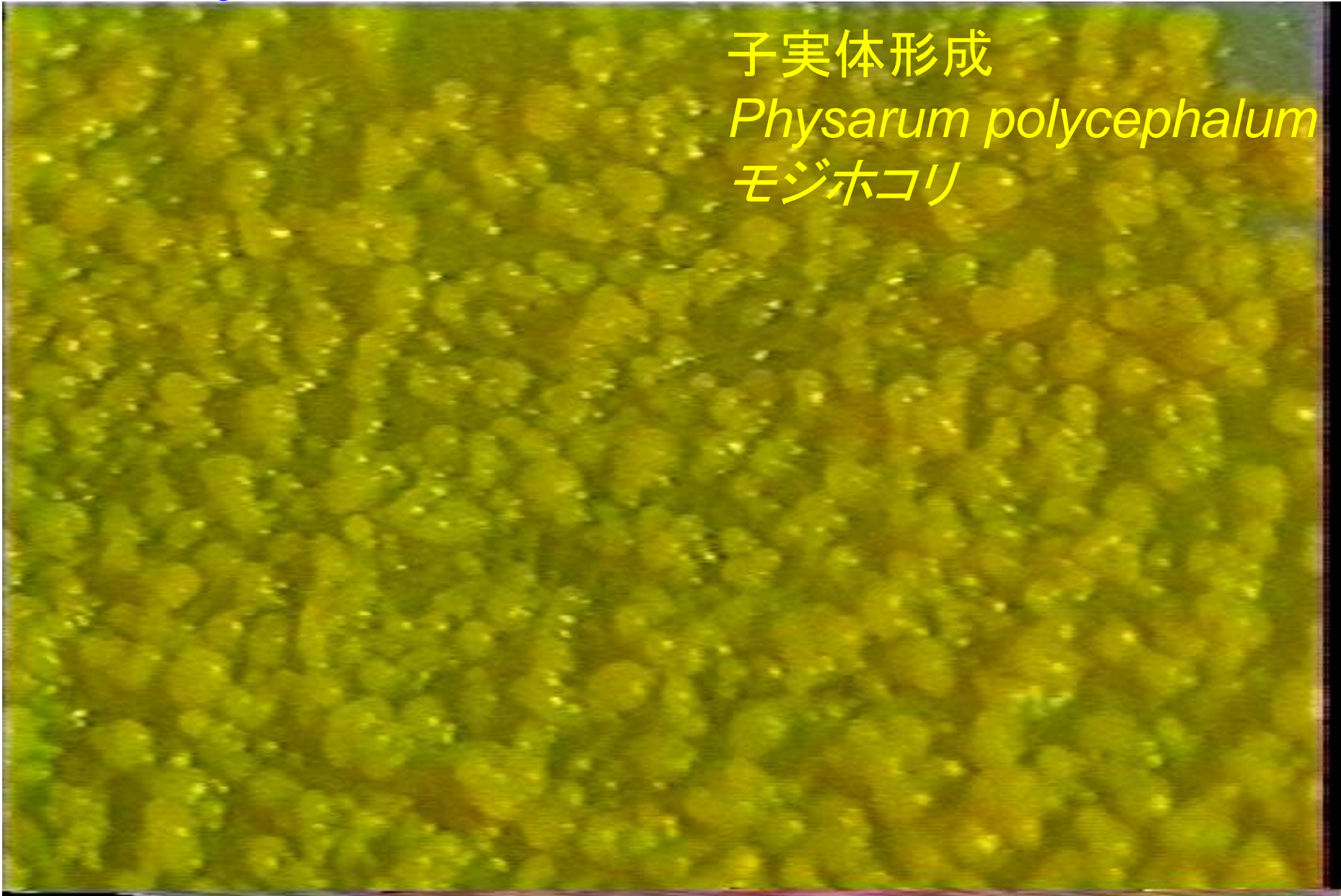


“Like Nothing on Earth”, Dieter Kaiser, Karlheinz Bauman, Westdeutscher Rundfunk

子実体形成

Physarum polycephalum

モジホコリ



Bonn University Poppelsdorf Schloss 1978

Capital
Kekule
Beethoven



Imperial College 1980

London
Capital UK
Queen mother
Albert Hall
Hyde Park

HG Wells Str.

Evening class : oblique question



第2部 ともに研究する

1. しぼり取る 煮出す 抽出する
2. 切り貼り 解剖する
3. 寸法をとる
4. 透かす
5. 餌でつる
6. 飴と鞭

1. 煮る 抽出する

2. 2 化学パターンと細胞行動

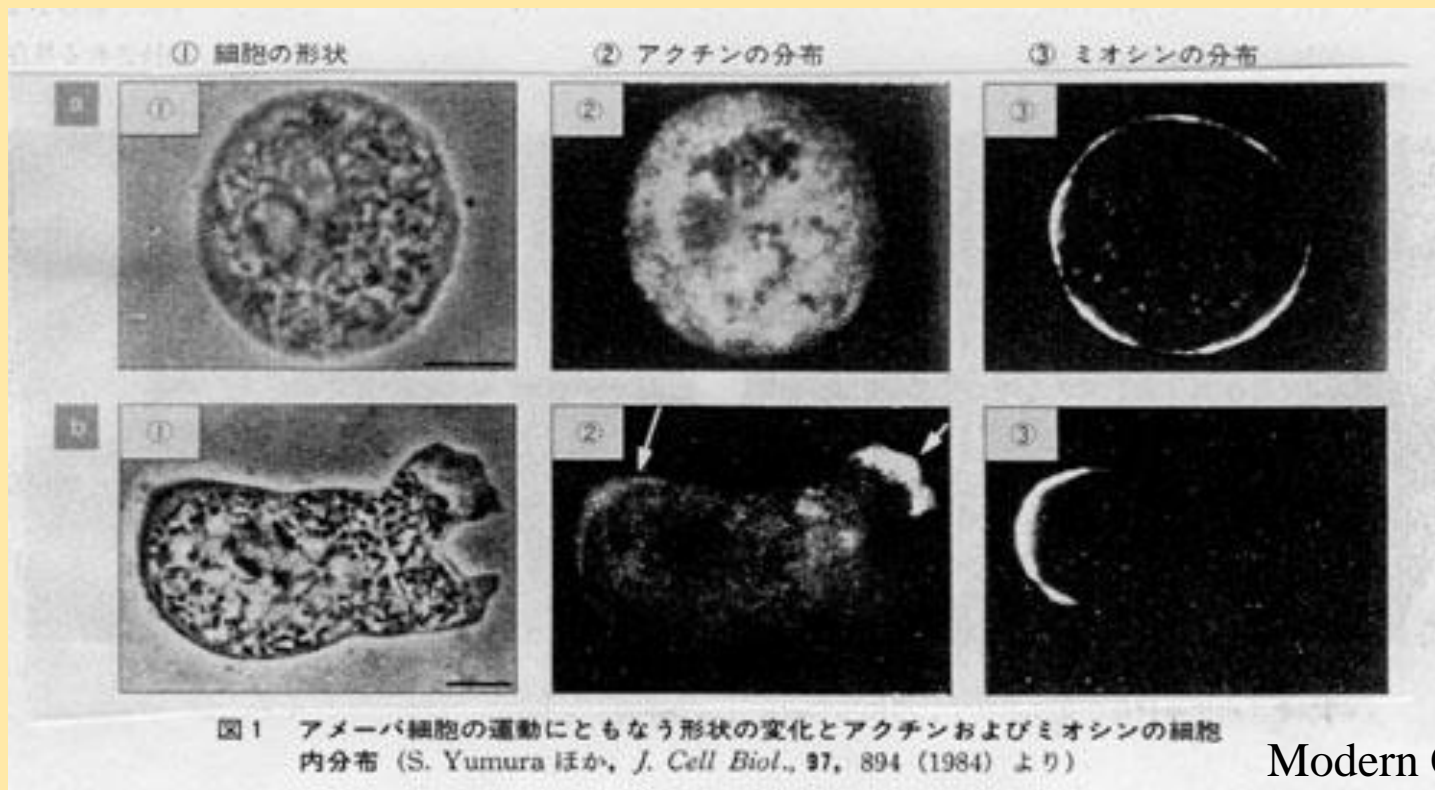
何がわかっていないか

わからないということ、
どうして知ることができるか

背景

細胞骨格の可視化

蛍光抗体法



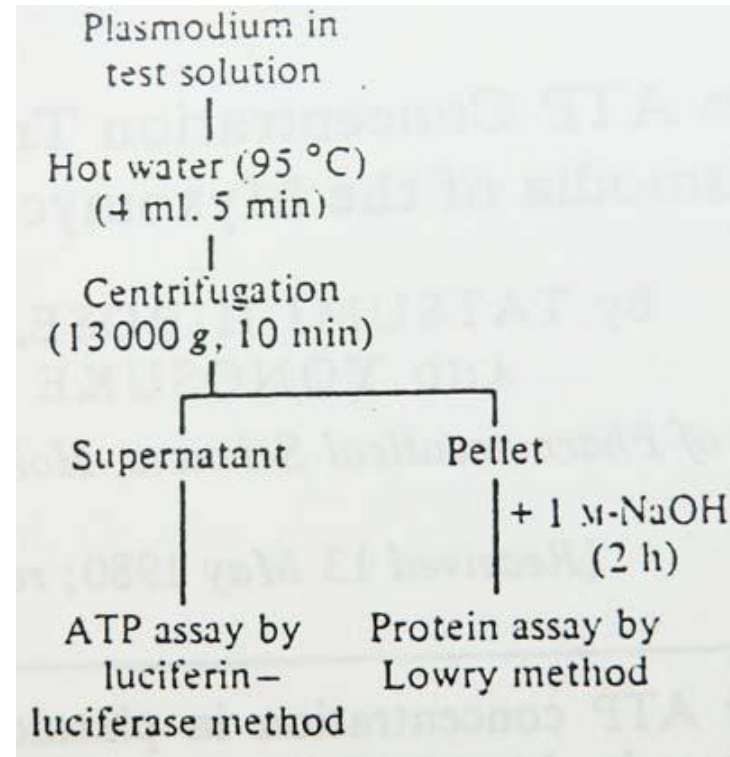
Modern Chemistry '95
現代化学

細胞行動の全体的振る舞いを可能にするメカニズム

→ 細胞内化学成分の時間、空間変動

細胞内化学成分の時間空間分布の測定

粘菌変形体： 巨大
同調体



細胞内化学成分の微量化学定量

ATP

ルシフェリン・ルシフェラーゼ発光

Hirose, T., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1980) Changes in ATP concentration triggered by chemoreception in the plasmodia of the myxomycete *Physarum polycephalum*. *J. Gen. Microbiol.* 121, 175-180.

cAMP、cGMP

ラジオイミュノアッセイ

Akitaya, T., Ohsaka, S., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1985) Oscillations in intracellular ATP, cAMP and cGMP concentration in relation to rhythmical sporulation under continuous light in the myxomycete *Physarum polycephalum*. *J. Gen. Microbiol.* 131, 195-200.

Akitaya, T., Hirose, T., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1984) Variation of intracellular cyclic AMP and cyclic GMP following chemical stimulation in relation to contractility in *Physarum polycephalum*. *J. Gen. Microbiol.* 130, 549-556.

Ueda, T., Matsumoto, K., Akitaya, T. and Kobatake, Y. (1986) Spatial and temporal organization of intracellular adenine nucleotides and cyclic nucleotides in relation to rhythmic motility in *Physarum plasmodium*. *Exp. Cell Res.* 162, 486-494.

NADH

定色反応、360nmの吸光度

Mori, Y., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1987) NAD(P)H oscillation in relation to the rhythmic contraction in the *Physarum plasmodium*. *Protoplasma.* 139, 141-144.

pH

固有色素の蛍光

Hirose, T., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1982) Changes in intracellular pH accompanying chemoreception in the plasmodia of *Physarum polycephalum*. *J. Gen. Microbiol.* 128, 2647-2651

スーパーオキシド

スピントラップ法

Ueda, T., Mori, Y., Nakagaki, T. and Kobatake, Y. (1988) Action spectra for superoxide generation and UV and visible light photoavoidance in plasmodia of *Physarum polycephalum*. *Photochem. Photobiol.* 48, 705-710.

カルシウム

fura2-AMの蛍光比 エコーリン発光

Yasui, C., Koizumi, H., Fukaya, T., Kumakiri, M., Ohkawara, A. and Ueda, T. (1992) Adenylate cyclase induces intracellular calcium increase in single human epidermal keratinocytes measured by fluorescence microscopy using Fura 2-AM. *British J. Dermatol.* 127, 589-594.

Koizumi, H., Yasui, C., Fukaya, T., Ohkawara, A., Ueda, T. (1991) Beta-adrenergic stimulation induces intracellular Ca²⁺ increase in human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 96, 234-237.

Osawa, Y., Koizumi, H., Fukaya, T., Yasui, C., Hokawara, A. and Ueda, T. (1991). Adenylate cyclase induced changes in intracellular [Ca²⁺] in single human epidermal keratinocytes of the epidermal sheet measured by the digital imaging microscope using Fura-2-AM. *Arch. Dermatol. Res.* 283, 91-95.

リン脂質

TLC リンの発色

Oscillation of chemical components accompanying the rhythmic contraction

* Modulators of actomyosin system

Ca^{2+} , ATP, H^+ :

* Regulators of metabolic system :

NADH, cAMP, cGMP:

* Regulation of membrane transport:

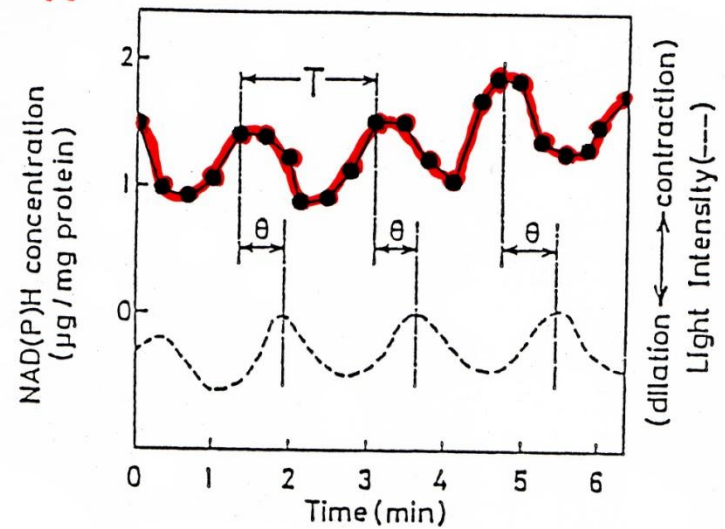
Membrane potential:



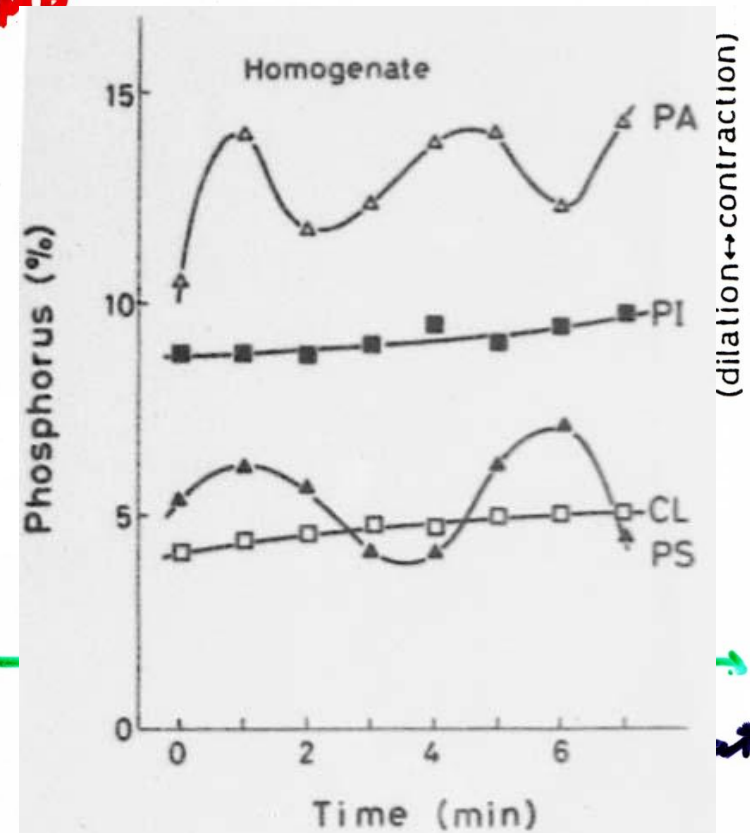
The protoplasm is an oscillatory field, or a system of coupled oscillators.

Homeo-dynamics

NADH

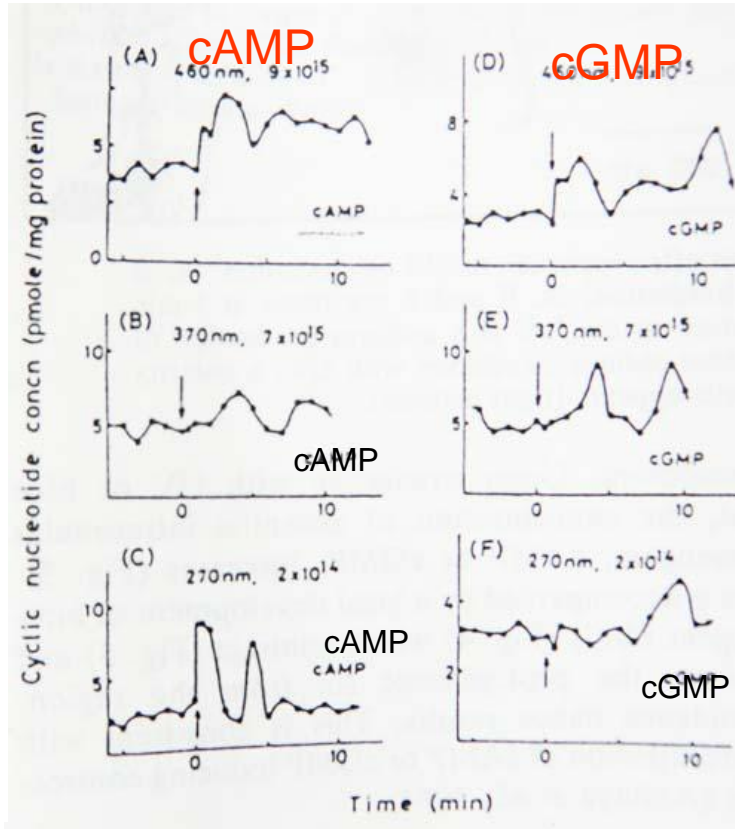
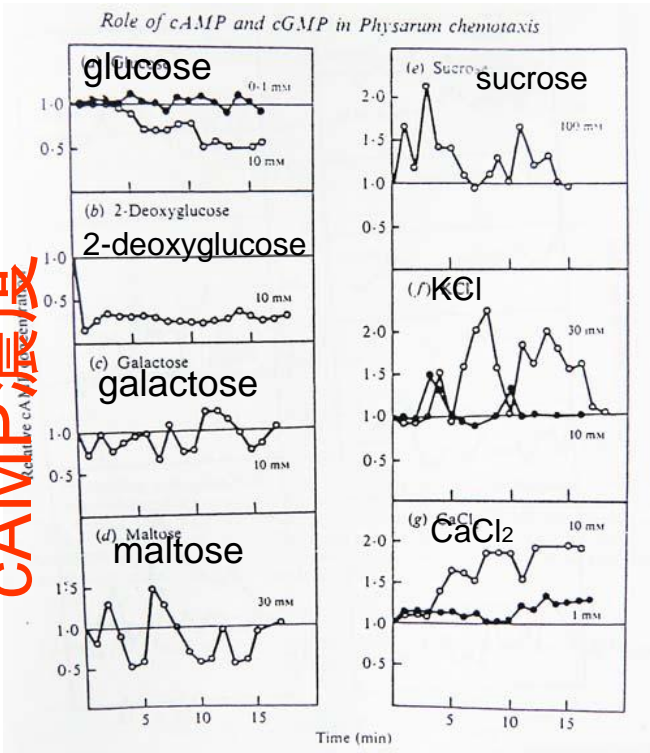


cAMP



刺激に伴う cyclic AMP, cGMP濃度の変動

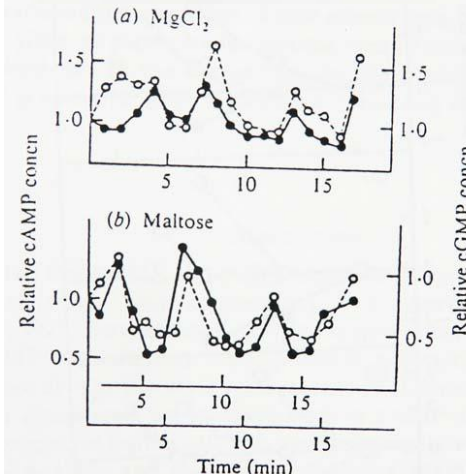
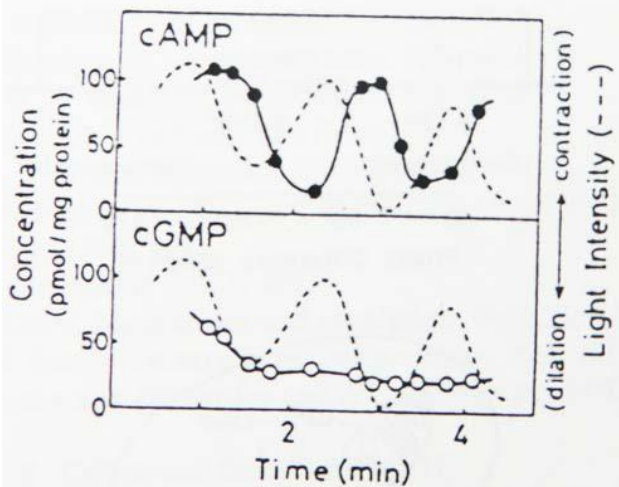
CAMP濃度



460 nm

370nm

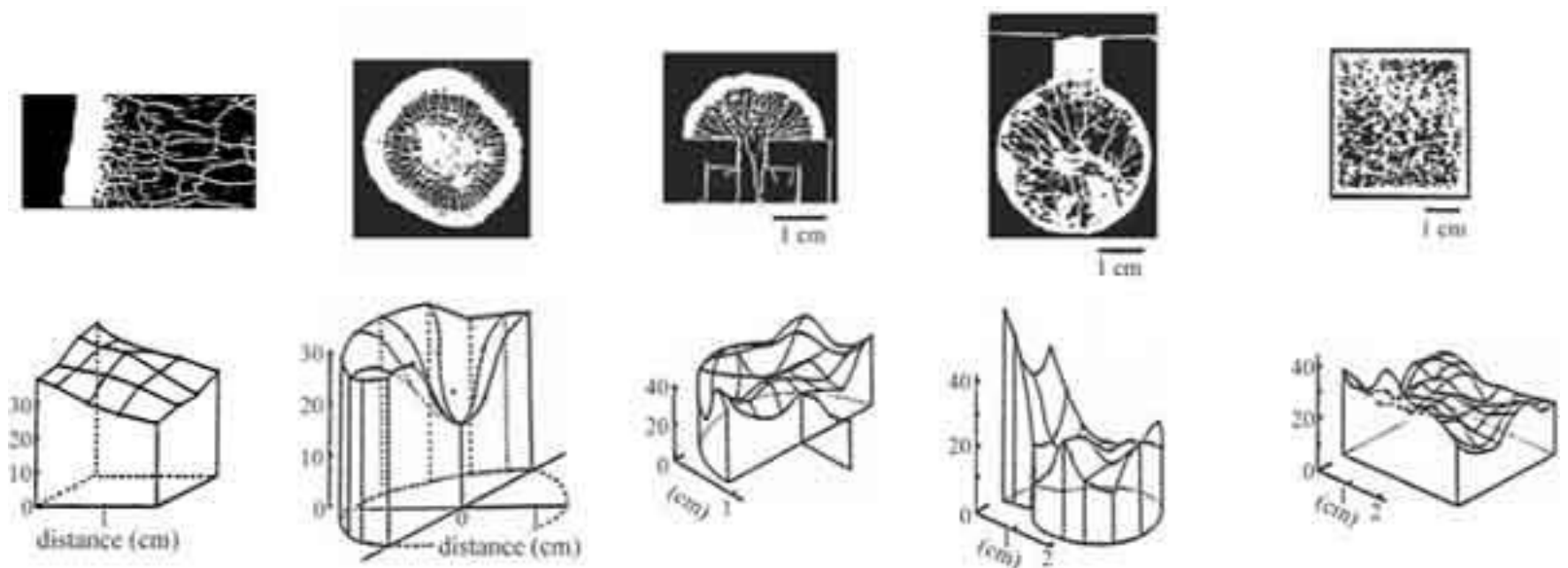
270 nm



- * 平均的に濃度が上昇、減少
- * 振動が開始
- * 位相のずれ

Distribution patterns of intracellular ATP conc.

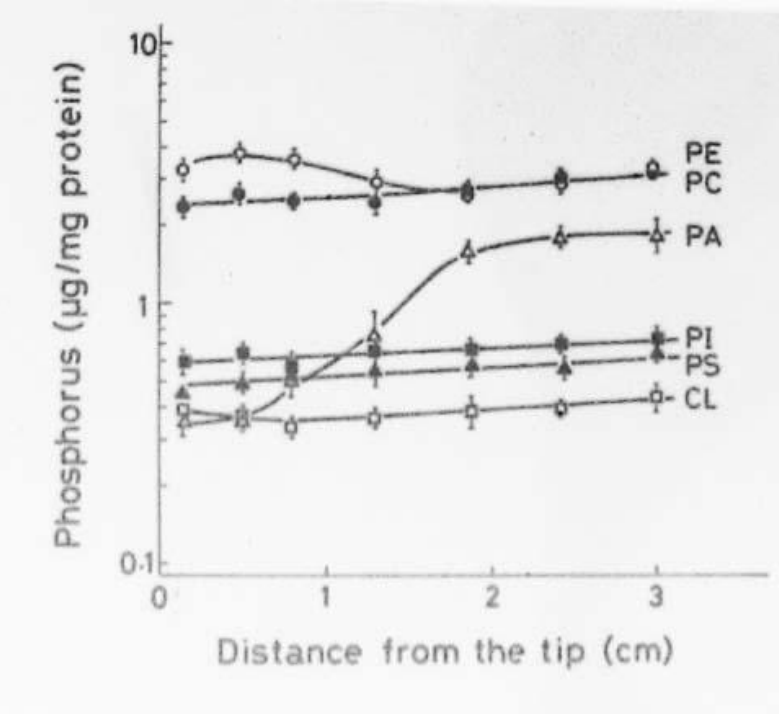
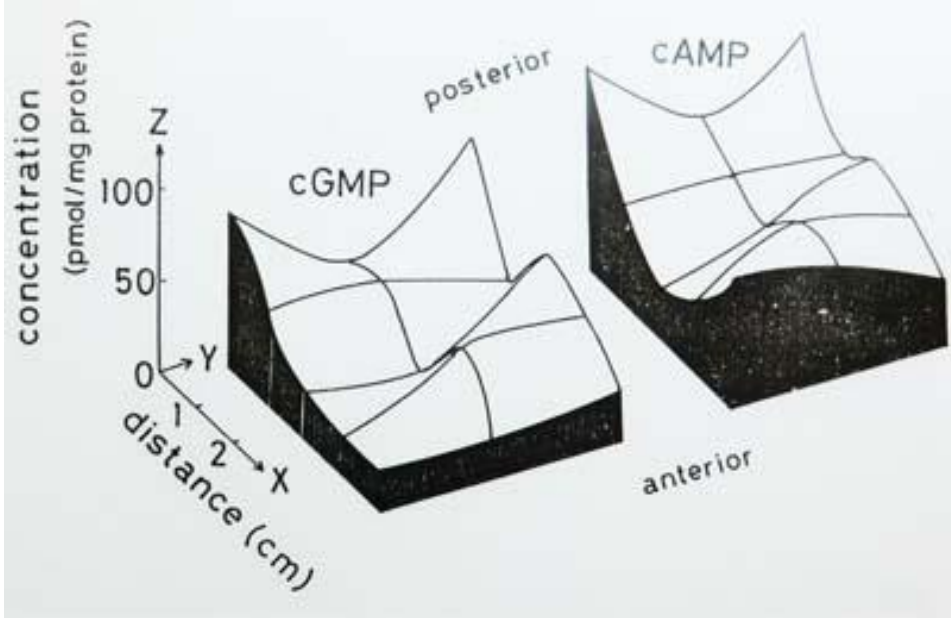
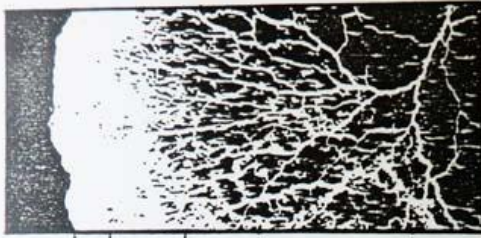
for various cell shape



Different chemical patterns correspond to different cell behavior.

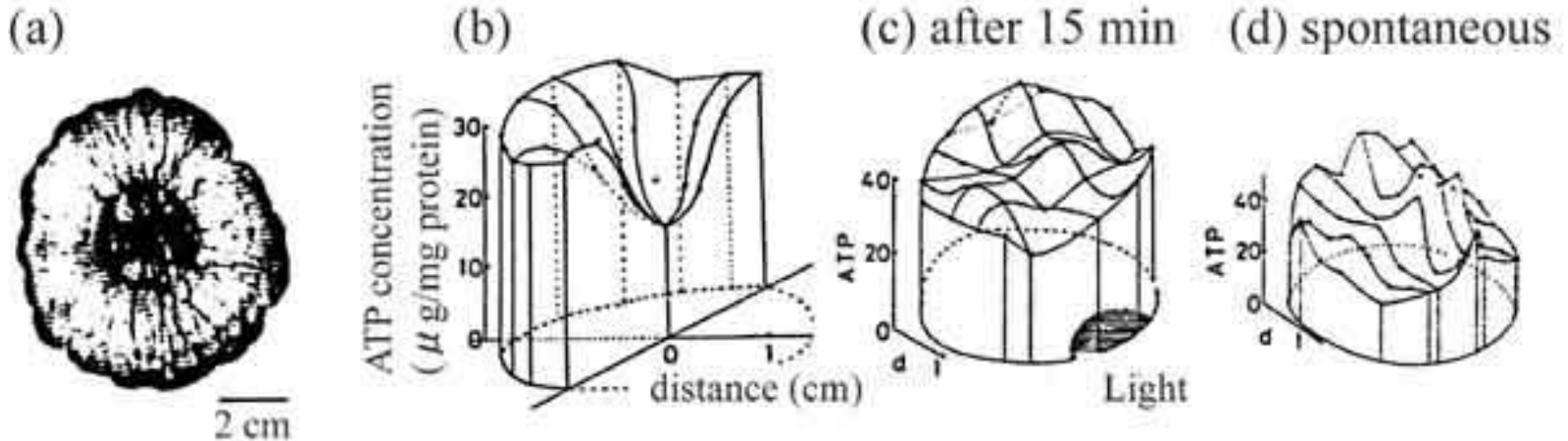
Ueda, T., Matsumoto, K., Akitaya, T. and Kobatake, Y. (1986) Spatial and temporal organization of intracellular adenine nucleotides and cyclic nucleotides in relation to rhythmic motility in *Physarum plasmodium*. *Exp. Cell Res.* 162, 486-494.

cAMP濃度、リン脂質組成の空間分布



Ueda, T. "Intracellular oscillations and pattern formation in the cell behavior of Physarum", pp.167-181. In Oscillations and morphogenesis, ed. L.Rensing, Marcel Dekker, Inc. (1993)

Cell behavior accompanies a transition of chemical pattern



Global chemical patterns govern the cell behavior.

Mori, Y., Matsumoto, K., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1986) Spatio-temporal organization of intracellular ATP content and oscillation patterns in response to blue light by *Physarum polycephalum*. *Protoplasma* 135, 31-37.

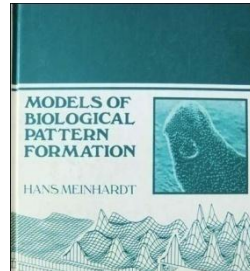
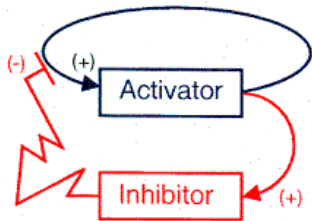
Amoeboid cell migration as a phenomenon of pattern formation, self-organization far away from equilibrium

Reaction-diffusion coupling

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = f_i(c_1, c_2, \dots, c_N) + D_i \nabla^2 c_i$$

chemical reaction diffusion
+ advection

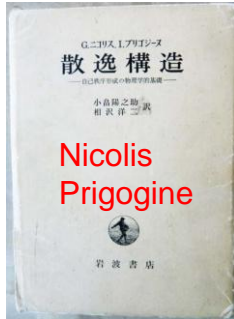
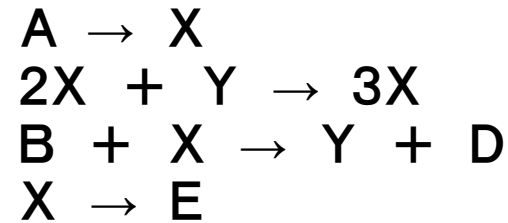
Gierer – Meinhardt: models of biological pattern formation (1972)



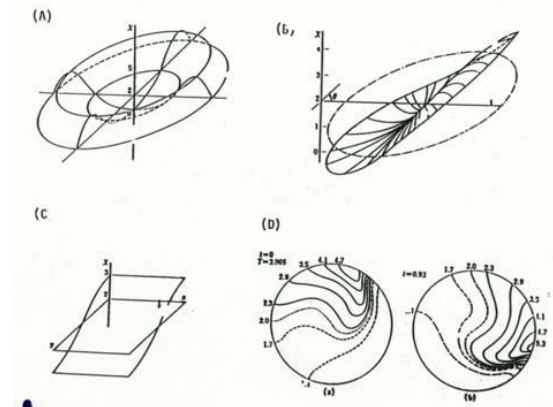
$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= x(u, v) - du && + D_u \nabla^2 u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= y(u, v) - gv && + D_v \nabla^2 v \end{aligned}$$

(合成) (分解) (拡散)

Brusselator



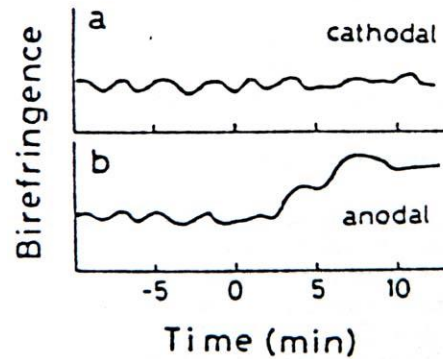
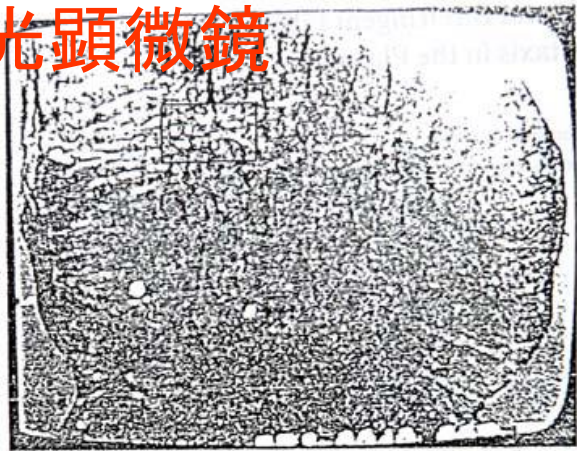
$$\begin{aligned} dX/dt &= A + X^2Y - BX - X \\ dY/dt &= BX - X^2Y \end{aligned}$$



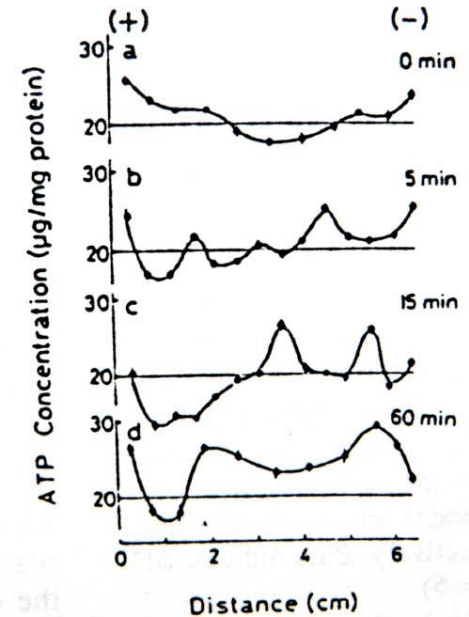
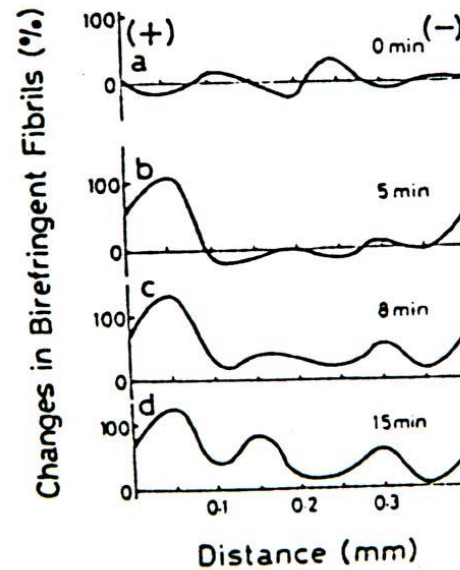
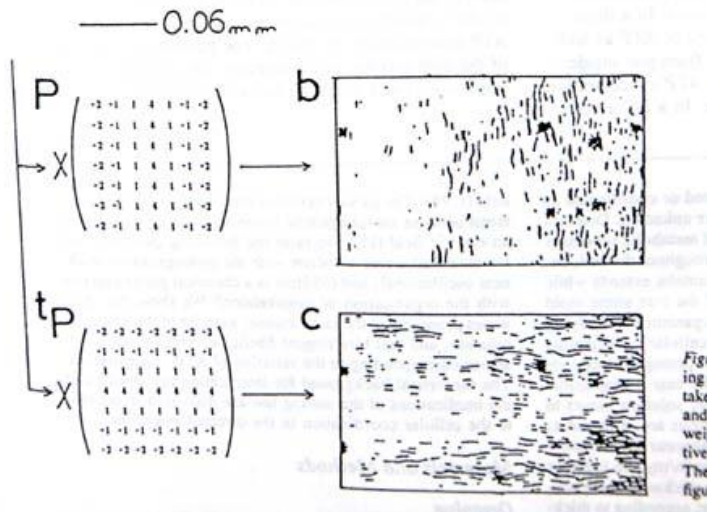
Prigogine, I. Dissipative structure, 1960's

行動発現(走電性)と細胞骨格の配向

偏光顕微鏡



スケーリング則



Ueda, T., Nakagaki, T. and Yamada, T. (1990) Dynamic organization of ATP and birefringent fibrils during free locomotion and galvanotaxis in the plasmodium of *Physarum polycephalum*. *J. Cell Biol.* 110, 1097-1102.

細胞骨格： 細胞運動に伴う複屈折繊維パターンの変動

(LC SCOPE : POLARIZING MICROSCOPE IN ALL DIRECTION)



Caイオン： 測定できず

しかし …

うまく行きませんでした
とは言えない。

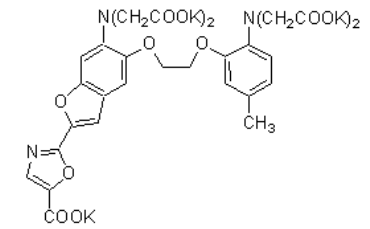
転んでもただでは起きない。

研究に失敗はない。

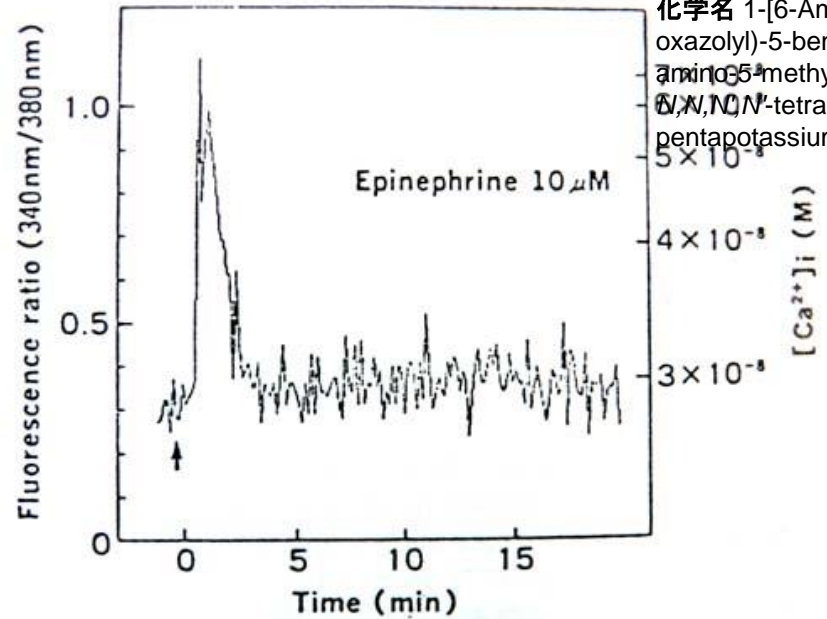
なぜなら、研究は、わからないことを、どこまで明らかにできたか、を問うものだから。

: ヒト皮膚のCa応答

基底細胞



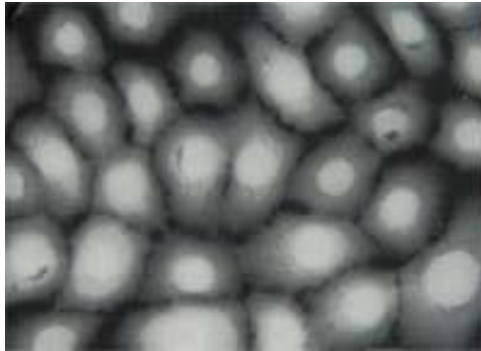
acetoxymethyl ester (Fura 2/AM,



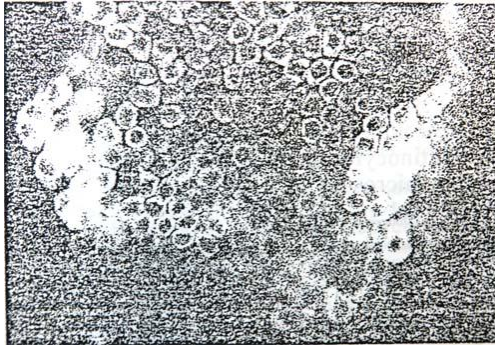
化学名 1-[6-Amino-2-(5-carboxy-2-oxazolyl)-5-benzofuranyloxy]-2-(2-amino-5-methylphenoxy)ethane-6,6,6,6-tetraacetic acid, pentapotassium salt

Fluorescence-ratio imaging

ヒト皮膚由来
keratynocyte
培養系(一代)



ヒト皮膚
基底細胞



Takano, J., Koizumi, H., Ohkawara, A., Kamo, N., and Ueda, T.(1995) Ultraviolet action spectra for peroxide generation in human and pig epidermal keratinocytes loaded with dihydrorhodamine 123. Arch. Dermatol. Res. 287, 321-325.

Sakurada, H., Koizumi, H., Ohkawara, A., Ueda, T. and Kamo, N.(1992) Use of dihydrorhodamine 123 for detecting intracellular generation of peroxides upon UV irradiation in epithelial keratinocytes. Arch. Dermatol. 284, 114-116.

Yasui, C., Koizumi, H., Fukaya, T., Kumakiri, M., Ohkawara, A. and Ueda, T.(1992) Adenylate cyclase induces intracellular calcium increase in single human epidermal keratinocytes measured by fluorescence microscopy using Fura 2-AM. British J. Dermatol. 127, 589-594.

Koizumi, H., Yasui, C., Fukaya, T., Ohkawara, A., Ueda, T. (1991) Beta-adrenergic stimulation induces intracellular Ca²⁺ increase in human epidermal keratinocytes. J. Invest. Dermatol. 96, 234-237.

Osawa, Y., Koizumi, H., Fukaya, T., Yasui, C., Hokawara, A. and Ueda, T. (1991). Adenylate cyclase induced changes in intracellular [Ca²⁺]_i in single human epidermal keratinocytes of epidermal sheet measured by the digital imaging microscope using Fura-2-AM. Arch. Dermatol. Res. 283, 91-95.

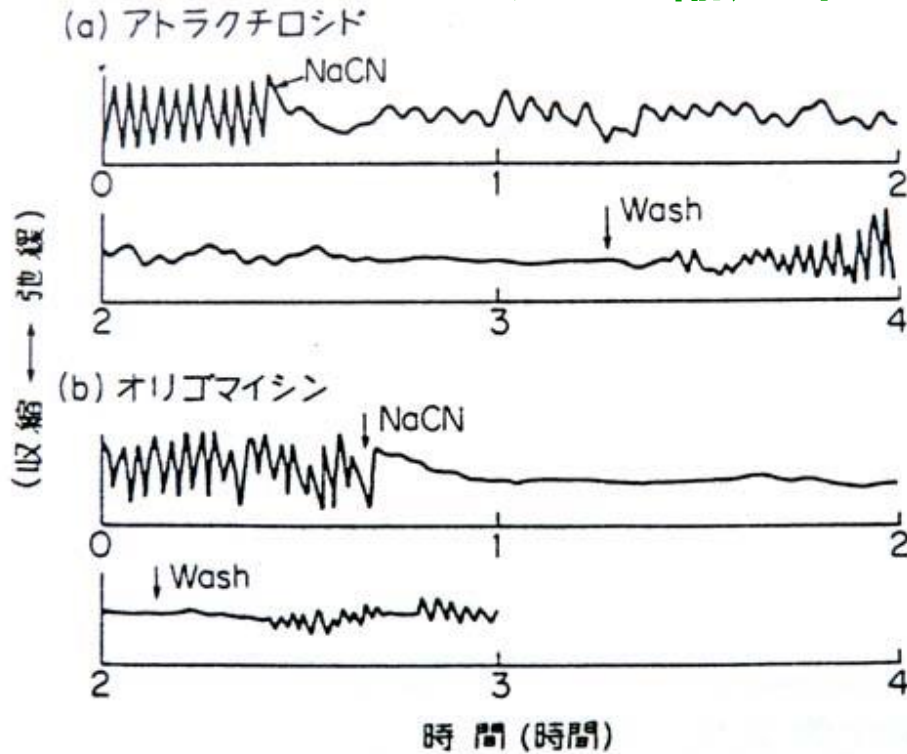
Nakagaki, T., Oda, J., Koizumi, H., Fukaya, T., Yasui, C., and Ueda, T. (1990) Ultraviolet action spectrum for intracellular free Ca²⁺ increase in human epidermal keratinocytes. Cell Struc. Func. 15, 175-179.

上田哲男 (1991) 自己組織化現象としての細胞の知覚, 病態生理, Vol.10, No.11, 906-913.

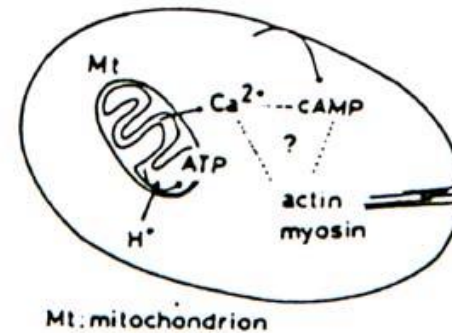
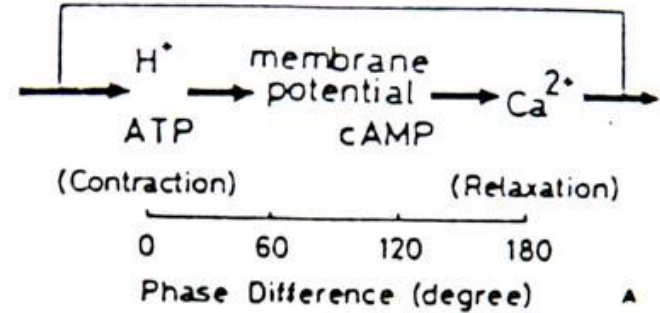
小田医師の闖入、紹介。
“fibroblastsや粘菌に光をあててもしょうがない。やるなら皮膚だ。紹介したる”

細胞振動子の実体

ミトコンドリアの輸送系の関与 振動する酵素反応系



Chemical organization of a migrating



Satoh, H., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1982) Primary oscillator of contractional rhythm in the plasmodium of *Physarum polycephalum*: role of mitochondria. *Cell Structure and Function* 7, 275-283.

Satoh, H., Ueda, T., and Kobatake, Y. (1984) Rhythmic contraction in the plasmodium of the myxomycete *Physarum polycephalum* in relation to the mitochondrial function. *Cell Structure and Function* 9, 37-44.

2. 解剖する



Tools



Skalpell: ein kleines, sehr scharfes Messer, mit dem Chirurgen, Zoologen und Botaniker arbeiten.

3. 2 アロメトリー

Allometry is the study of the relationship of body size to shape, anatomy, physiology and finally behaviour.
(Wikipedia)

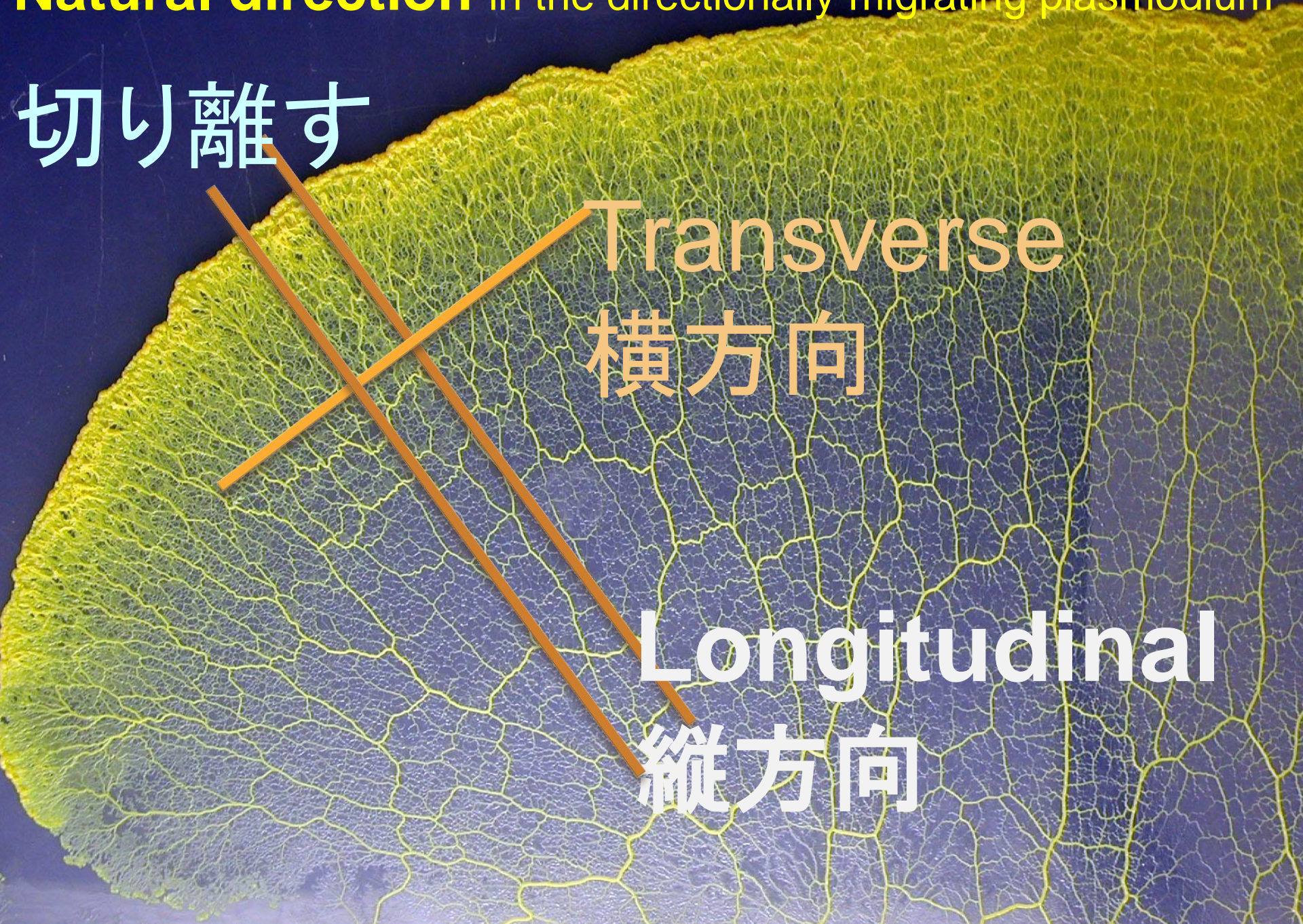
粘菌はなぜ大きいか？

Natural direction in the directionally migrating plasmodium

切り離す

Transverse
横方向

Longitudinal
縦方向

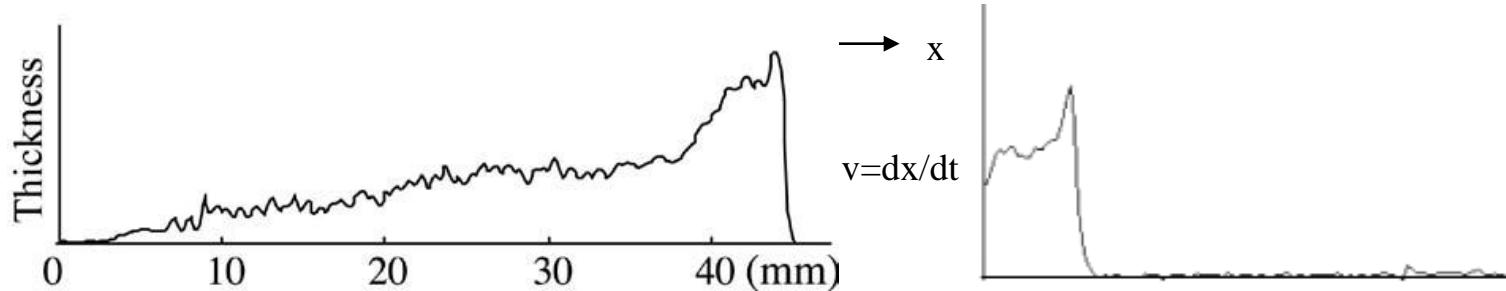


A) A plasmodium migrating directionally in a trough

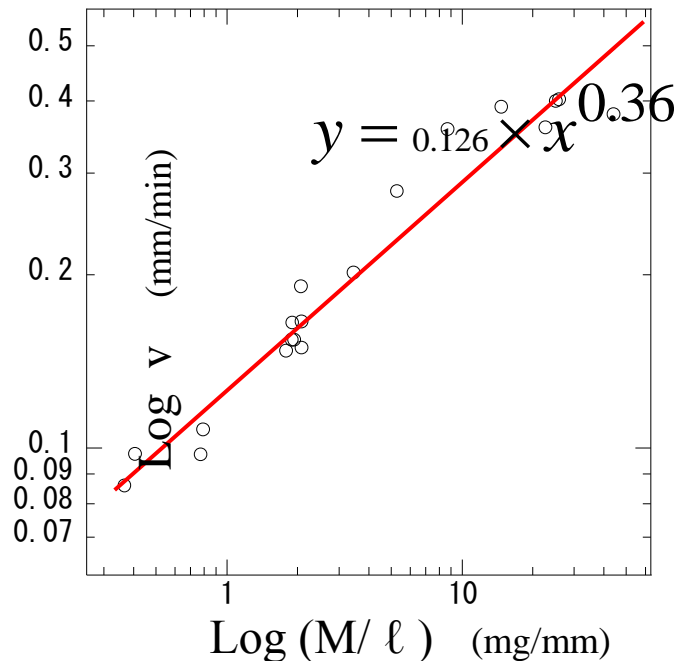


1周期にわたり平均化

$h(x)$



B) Dependence of locomotion velocity on the size of plasmodium



Allometric relationship

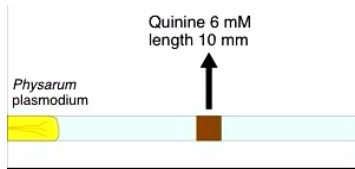
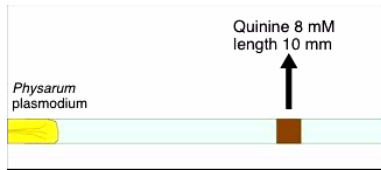
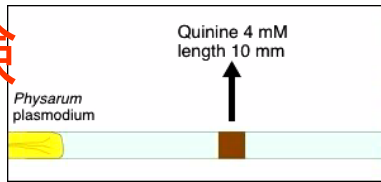
重さを測る 高橋

$$v \propto \left(\frac{M}{\ell} \right)^{1/3}$$

v: locomotion velocity
M: amount of protoplasm
 ℓ : width of the trough

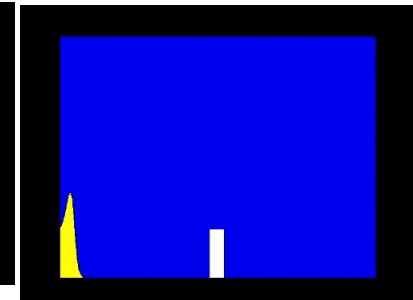
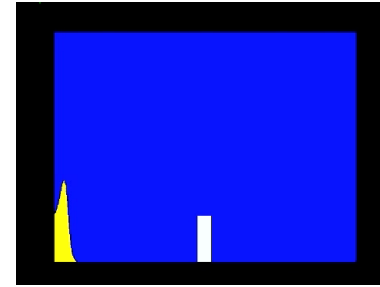
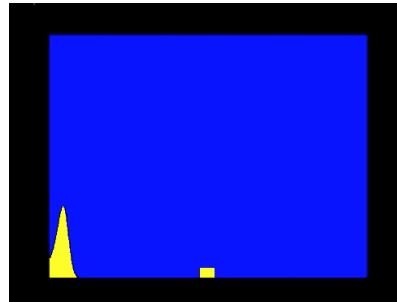
化学波動の伝播としての細胞運動

実験



Gray-Scott model

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - uv^2 + f(1 - u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + uv^2 - (f + k(x))v,\end{aligned}\quad x \in [0, L]$$



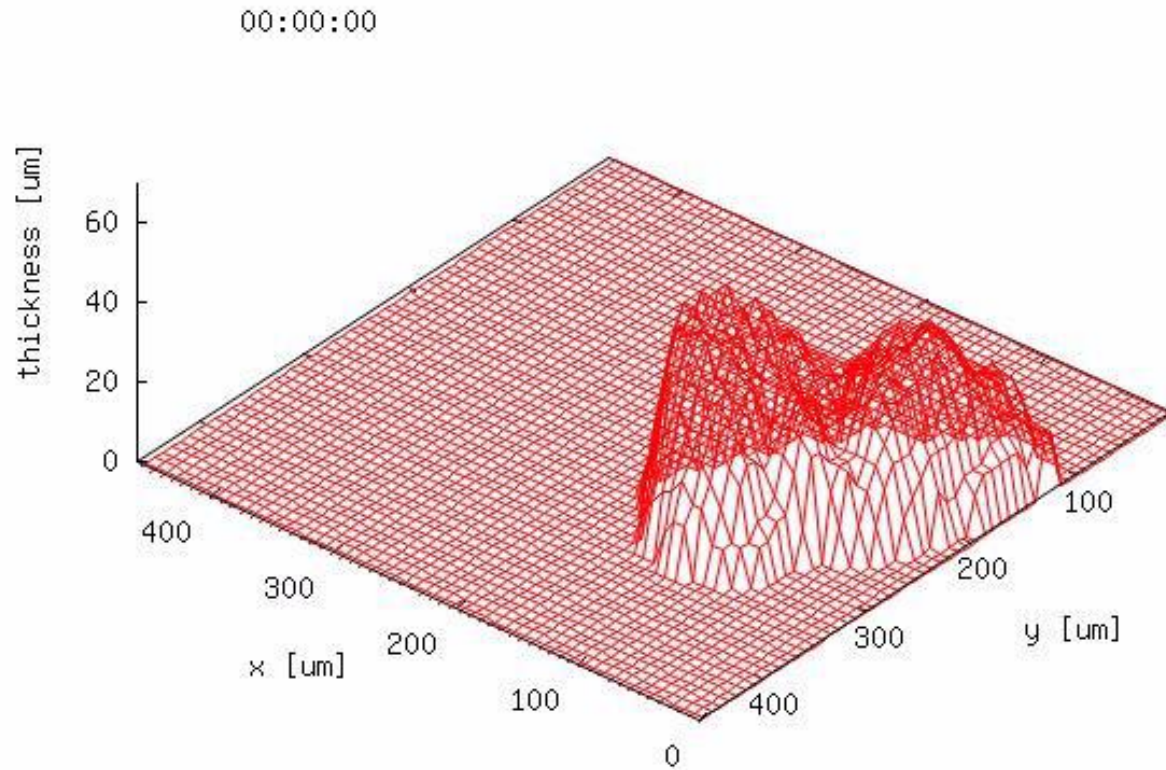
忌避物質障壁における移動粘菌の透過、反射、分裂

医学部特別実習

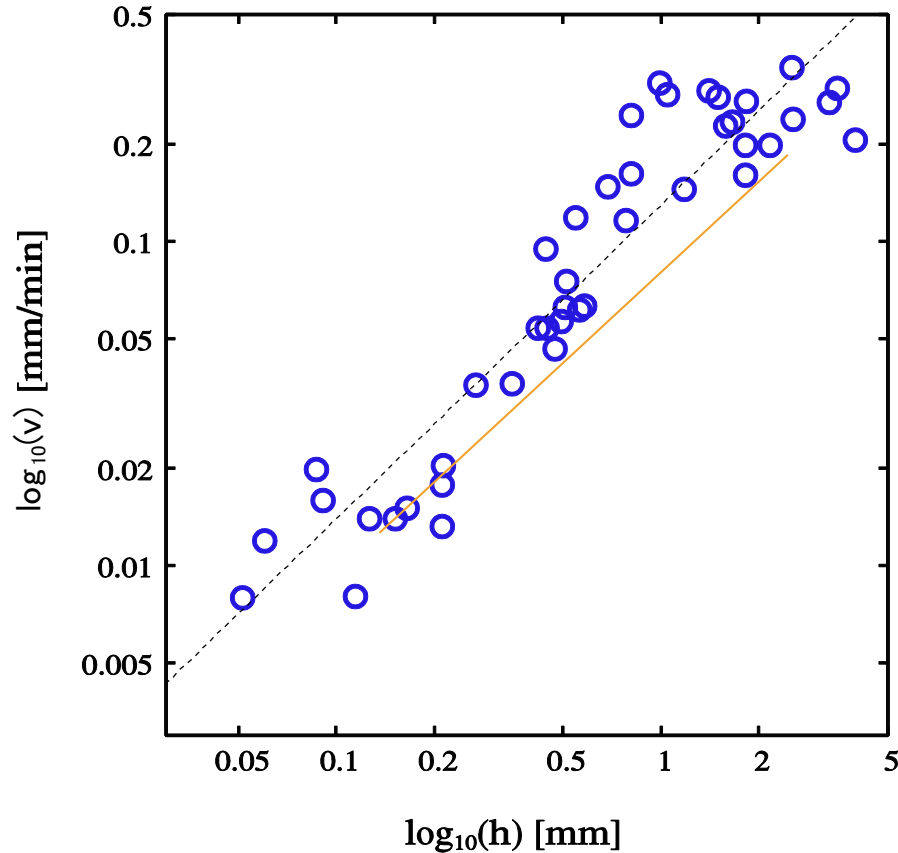
電子研：共同研究プロジェクト
異分野融合

Takagi, S., Nishiura, Y., Nakagaki, T., Ueda, T., K.-I.Ueda (2007) Indecisive behavior of amoeba crossing an environmental barrier, In "Topological Aspects of Critical Systems and Networks" (ed. K.Yabuko, H.Amitsuka, G.Ishikawa) World Scientific Pub. pp. 86-93.

Locomotion of the plasmodium



Dependence of locomotion velocity on the thickness of the plasmodium



Allometric relationship

Power law:

$$v \propto h_0$$

$$h(x) = h_0 \exp(-\alpha x)$$

Q: For a given mass of a plasmodium, determine the height and width of the organism when migrating freely.

Empirical relationships

$$v = K_1 \cdot h_0$$

$$V = K_2 (M/\ell)^\alpha$$

ℓ = width along the transversal axis

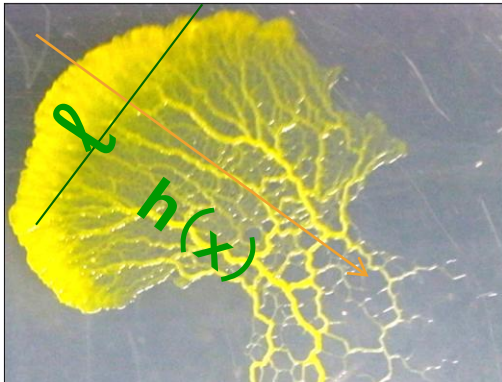
One more condition

$$M/\ell = \int h(x) dx$$

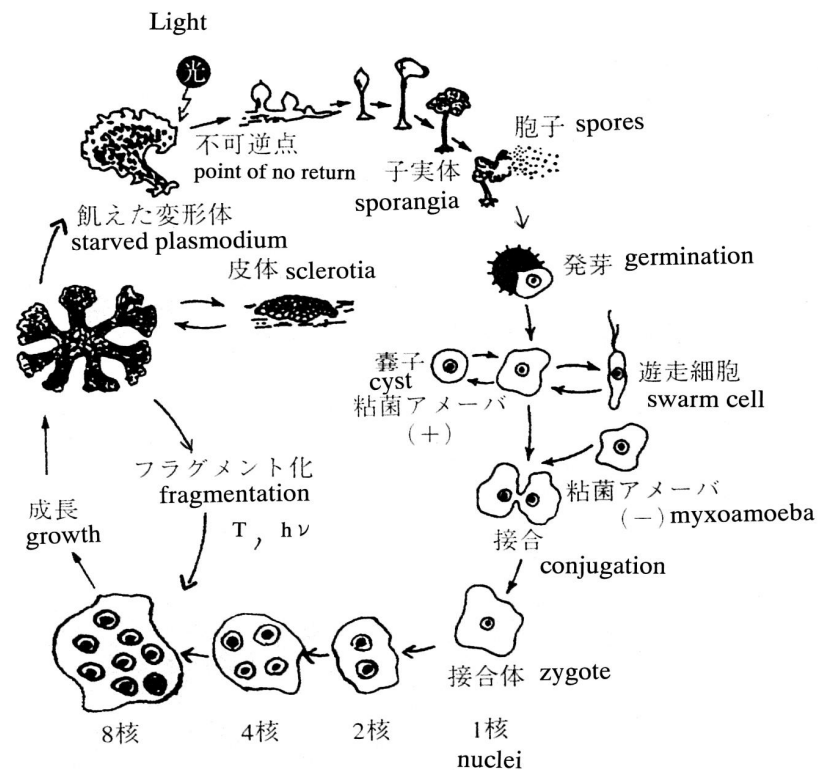
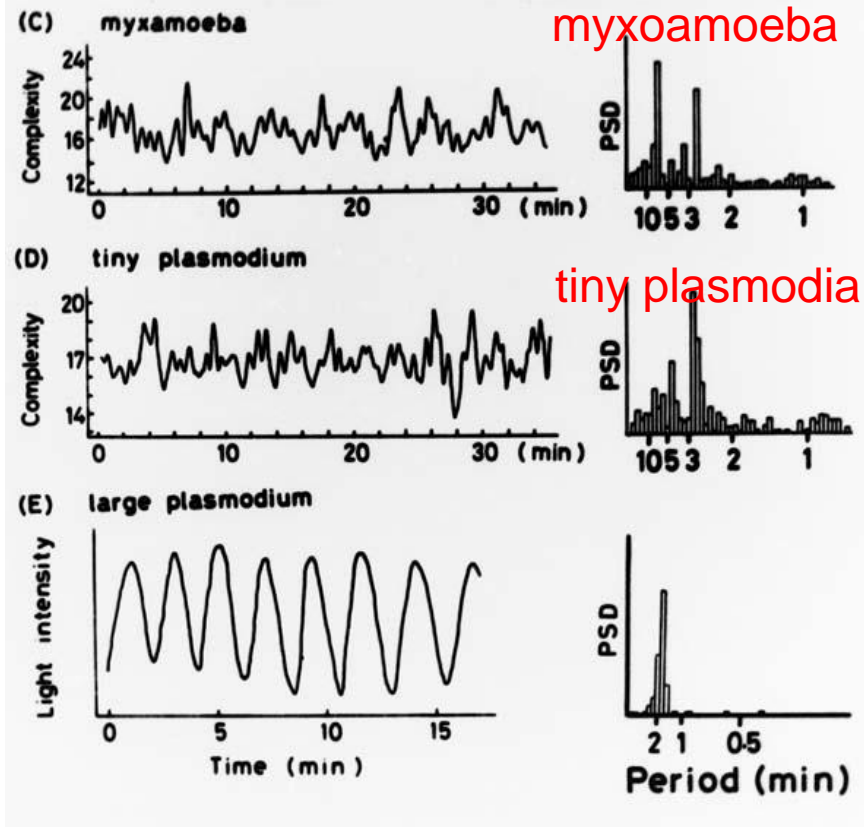
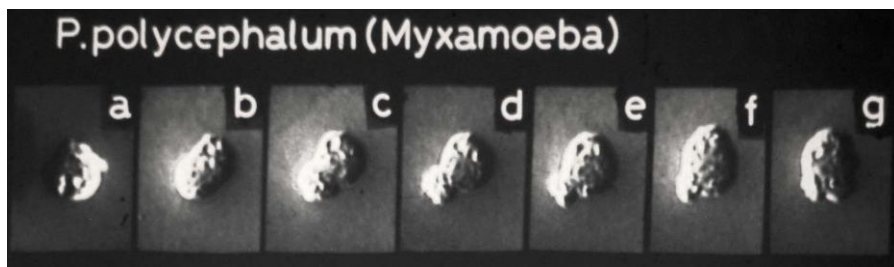
where $f(x)$ is the distribution of mass in longitudinal axis

Determine the function $h(x)$ where v is maximum.

$h(x)$ を決めるのに必要な要請は何か？



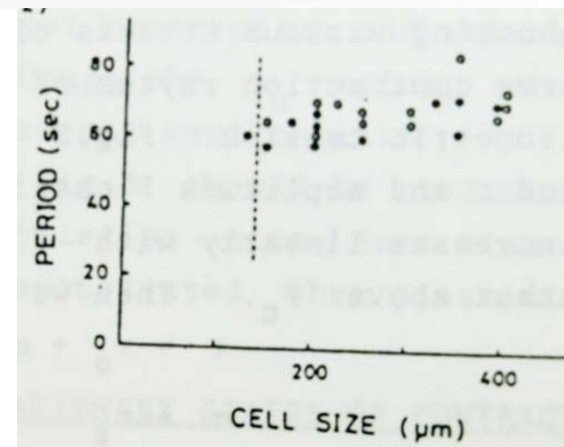
細胞型の遷移と往復原形質流動



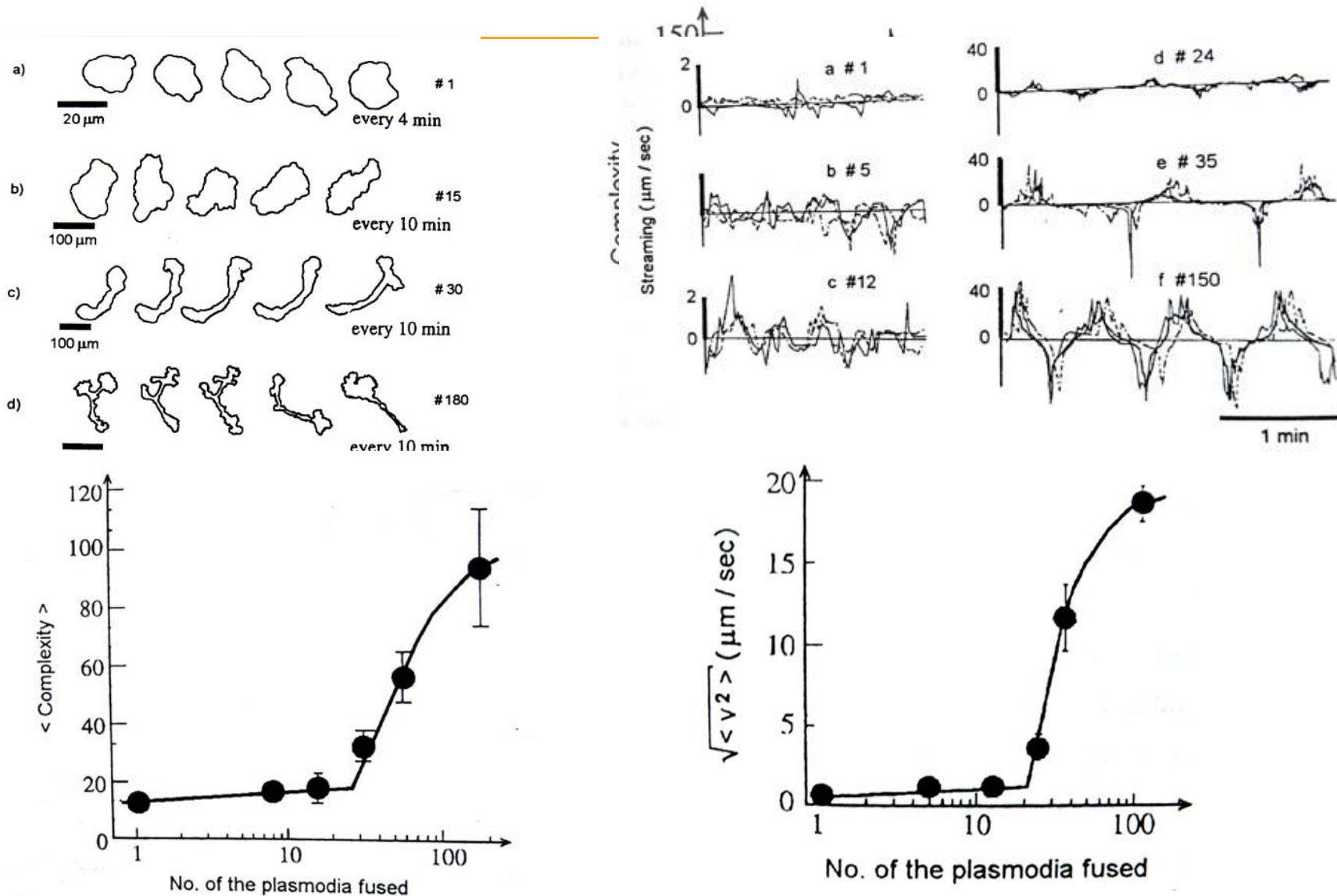
Life cycle of the true slime mold

往復原形質流動
の発現

変形体の成熟?



原形質流動のサイズ依存性



Koya, S., and Ueda, T.(1998) The onset of rhythmic streaming in the *Physarum* plasmodium:

Cooperative hierarchic organization of a multi-nucleate cell.

ACH Models in Chemistry, 135 (3) 297-304

2.3 光応答

作用スペクトル

フィットクローム

岡崎共同利用研究機構

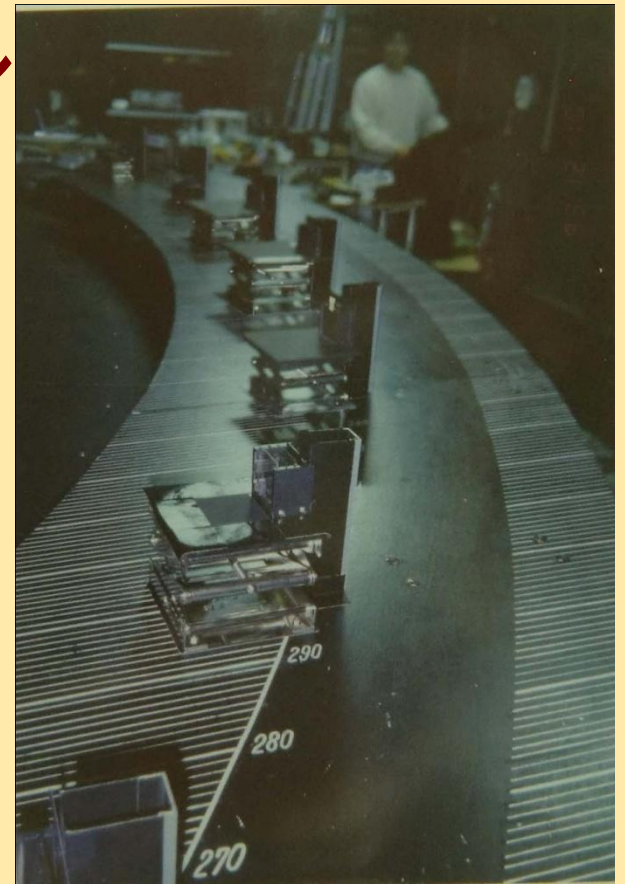
大型スペクトログラフ

30kW Xe lamp

研究経費持ち

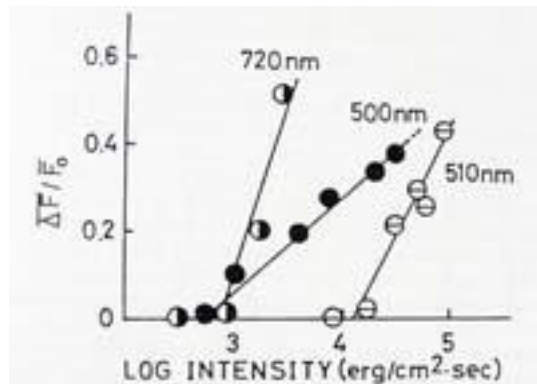
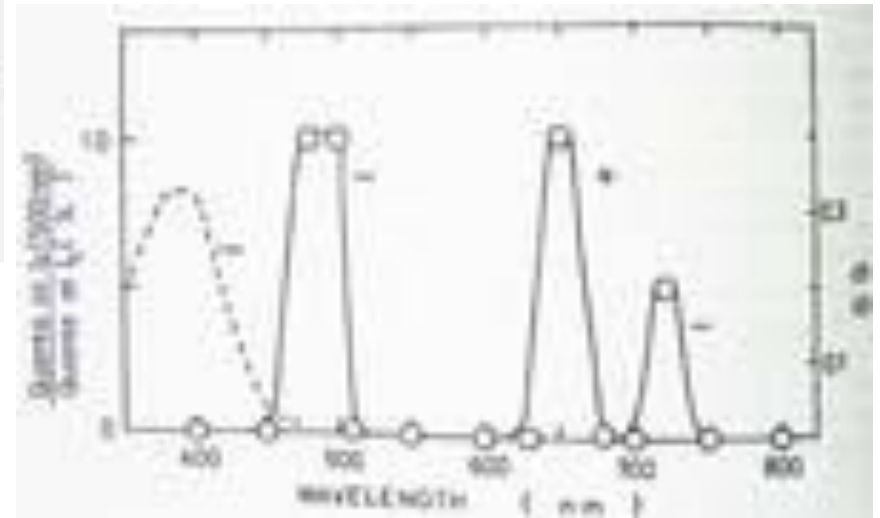
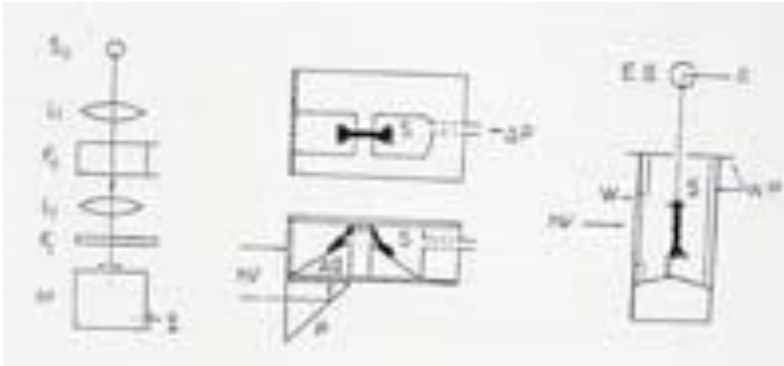
徳川家康

人生は重き荷持をもって、
100里の道を行くがごとし。
90里をもって半ばとすべし。



粘菌の走光性： フィトクローム予測

作用スペクトル

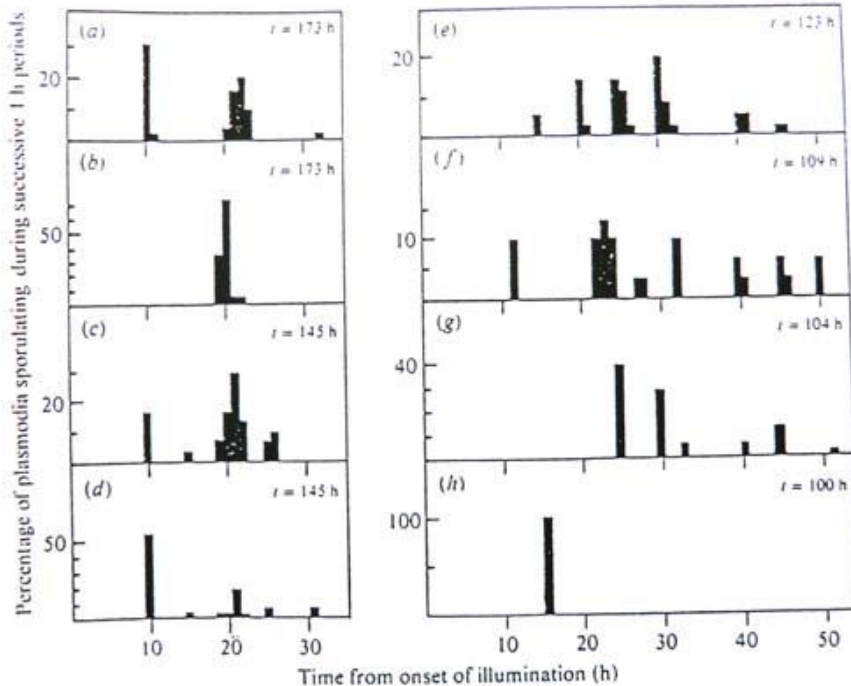
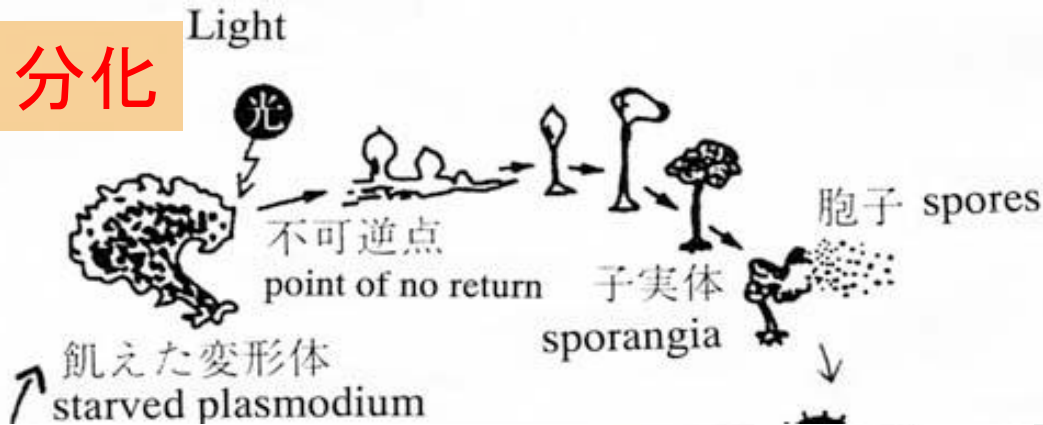


フィトクローム？

Hato, M., Ueda, T., Kurihara, K. and Kobatake, Y. (1976) Phototaxis in true slime mold *Physarum polycephalum*. *Cell Structure and Function* 1, 155-164.

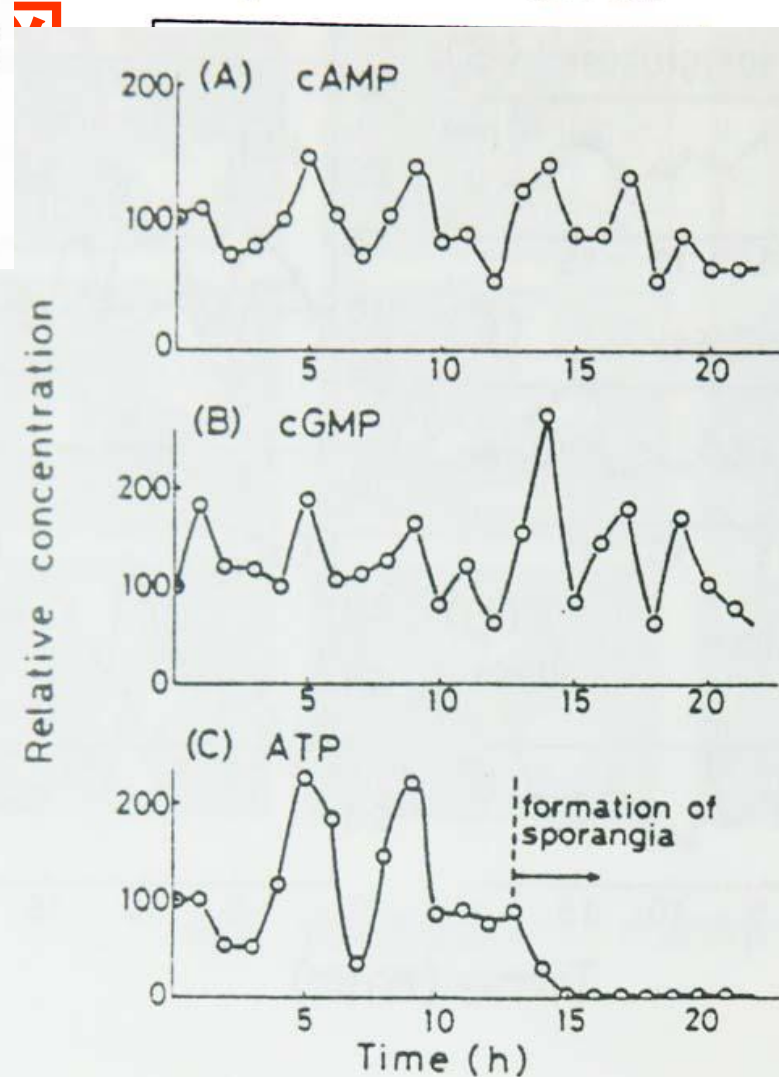
粘菌の子実体形成： 振動的、決定論的ではない

分化

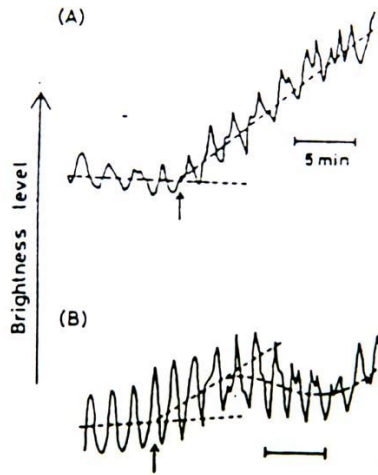


Akitaya, T., Ohsaka, S., Ueda, T., Kobatake, Y. (1985) Oscillations in intra-cellular cAMP in relation to rhythmical sporulation under continuous light in the myxomycete *Physarum polycephalum*. J. gen. Microbiol. 131, 195-200

Rhythmical sporulation in *Physarum*



作用スペクトル = 分子の吸収スペクトル



ESR測定

Figure 1. ESR signal of a spin-trap (tBN) reacted with O_2 . Experimental conditions for ESR measurement are: modulation width 0.165 and microwave frequency 9.25 Hz.

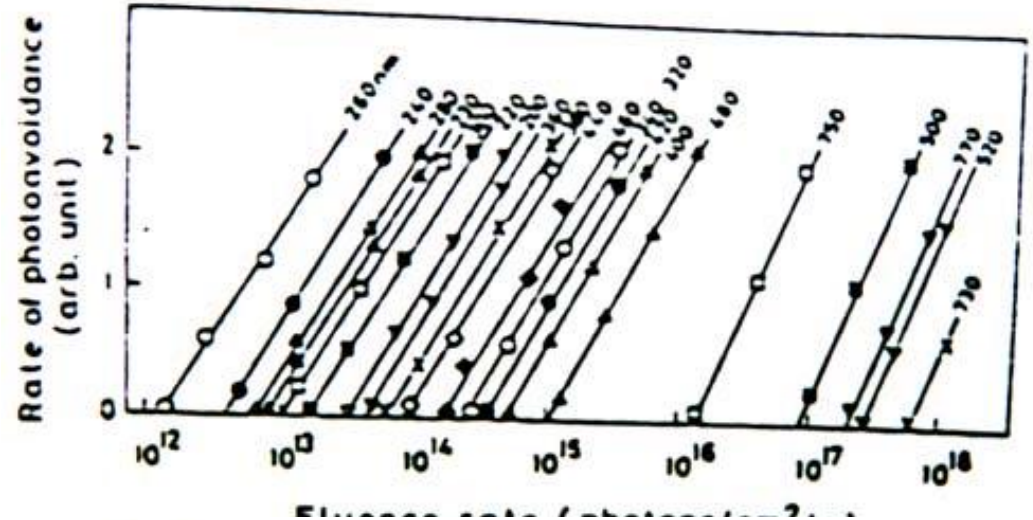
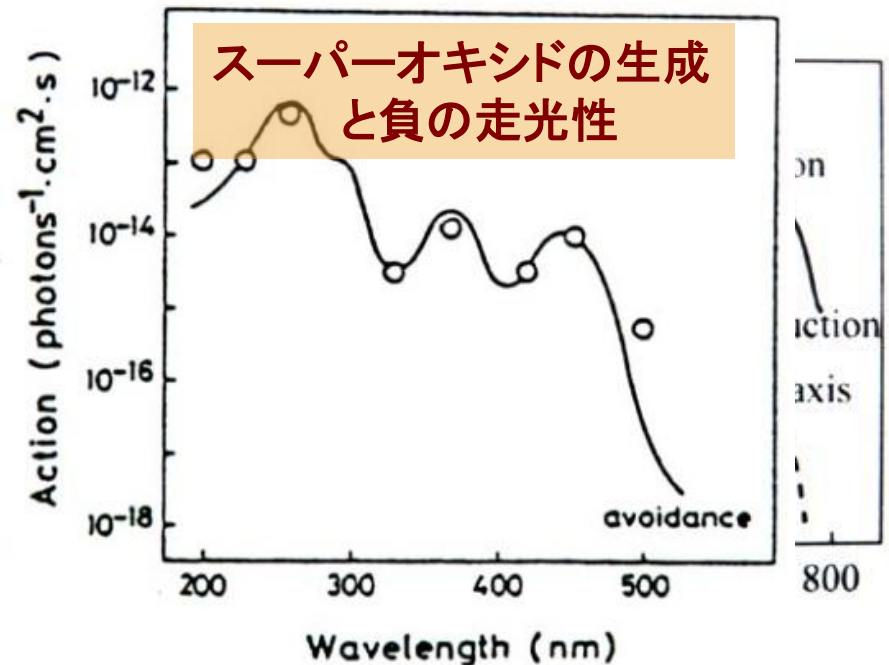


Figure 2



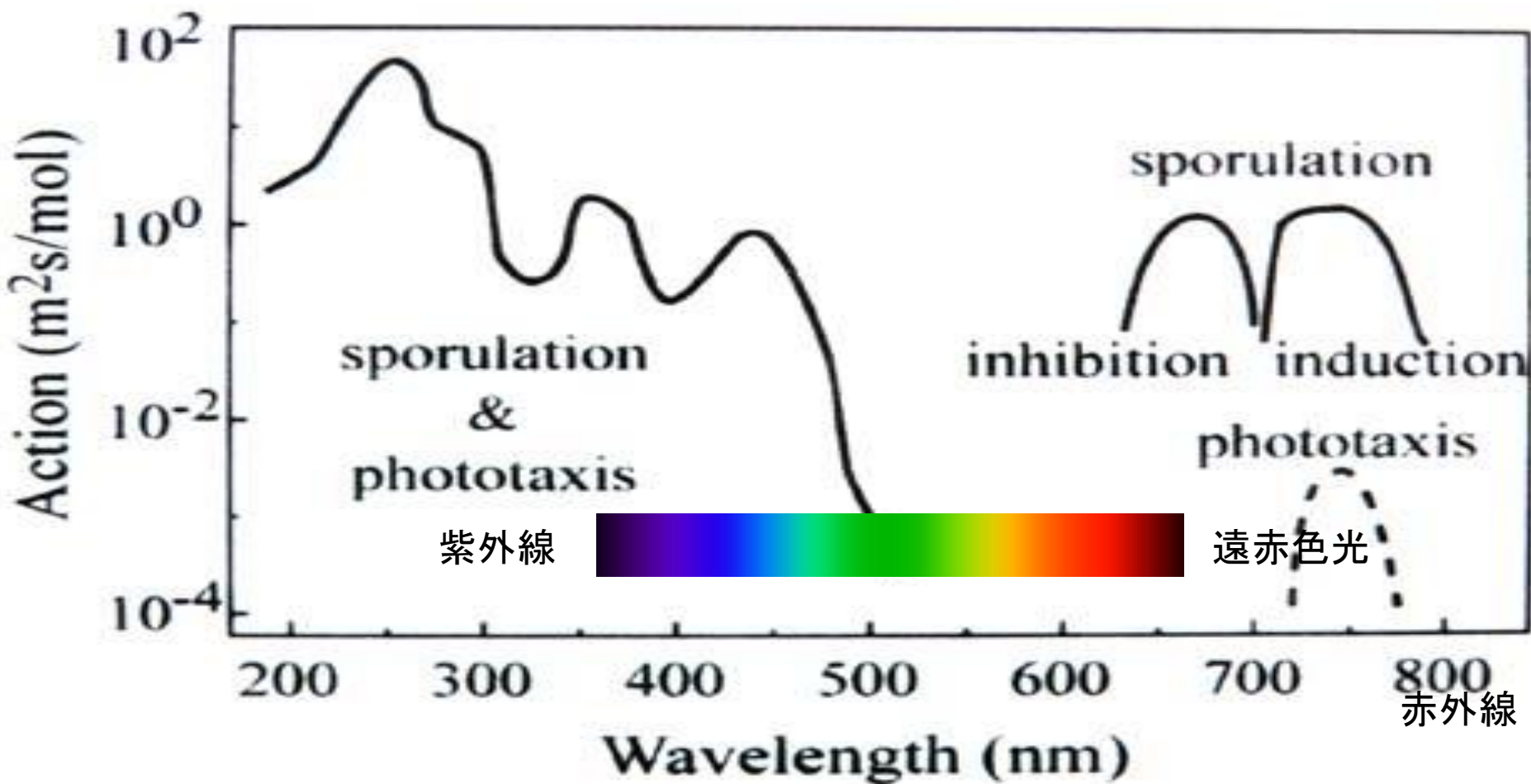
Ueda, T., Mori, Y., Nakagaki, T. and Kobatake, Y. (1988) Action spectra for superoxide generation and UV and visible light photoavoidance in plasmodia of *Physarum polycephalum*. *Photochem. Photobiol.* 48, 705-710.

Ueda, T., Mori, Y., Nakagaki, T. and Kobatake, Y. (1988) Changes in cAMP and cGMP concentration, birefringent fibrils and contractile activity accompanying UV and blue light photoavoidance in plasmodia of an albino strain of *Physarum polycephalum*. *Photochem. Photobiol.* 47, 271-276.

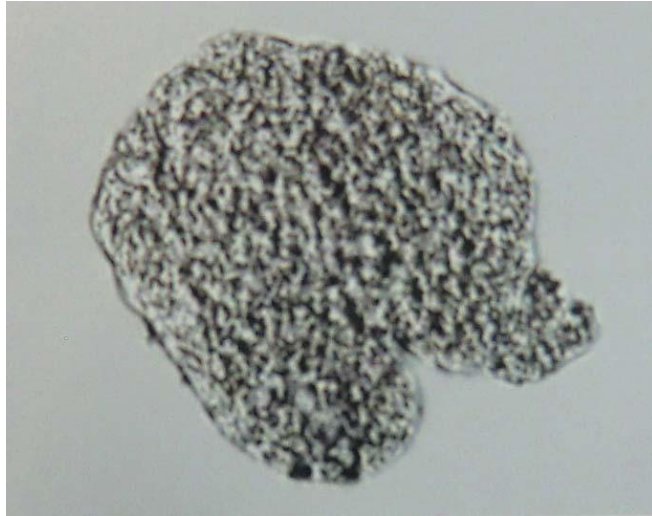
Nakagaki, T., Umemura, S., Kakiuchi, Y., and Ueda, T. (1996) Action spectra for sporulation and photobehavior and differential dependence on temperature and starvation in the plasmodium of *Physarum polycephalum*. *Photochem. Photobiol.* 64, 859-862.

粘菌の眼

光作用スペクトル



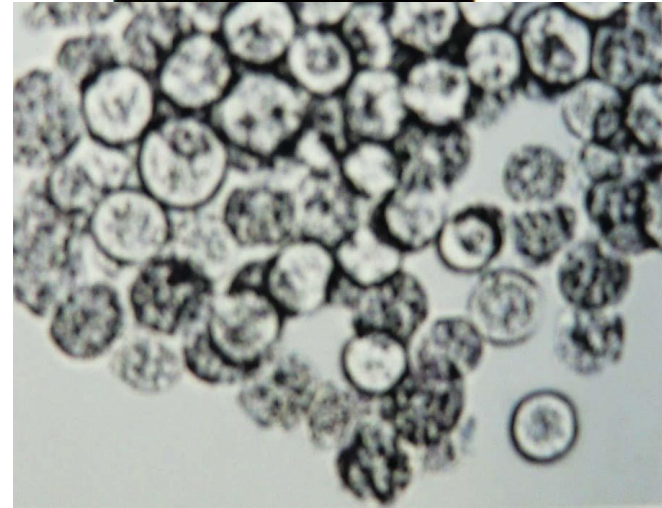
原形質のフラグメント化の発見



5時間後



光照射
低温



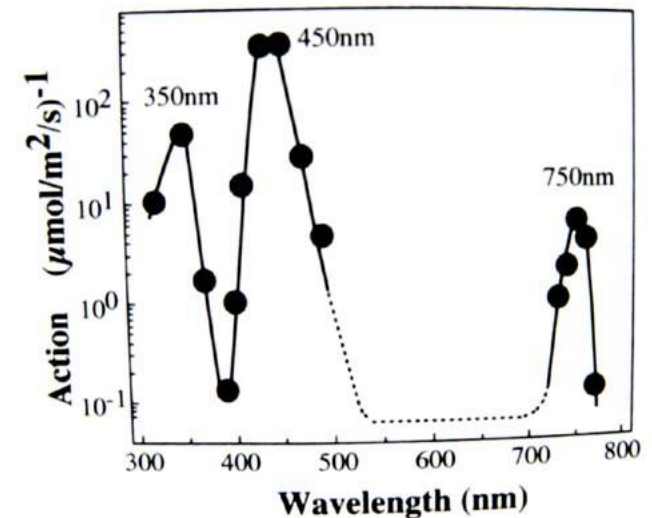
遺伝子発現、蛋白合成依存

Hasting 教授の訪問

Kakiuchi, Y. and Ueda, T.(1999) Fragmentation of the plasmodium into equally sized pieces by low temperatures in the true slime mold *Physarum polycephalum*: a new morphogenesis. *Protoplasma* 206,131-136.

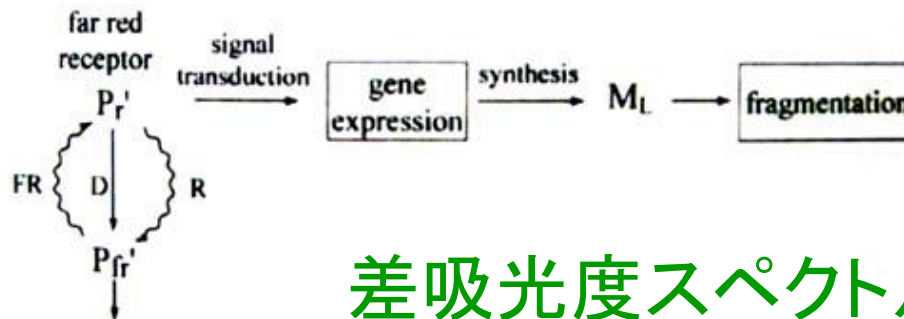
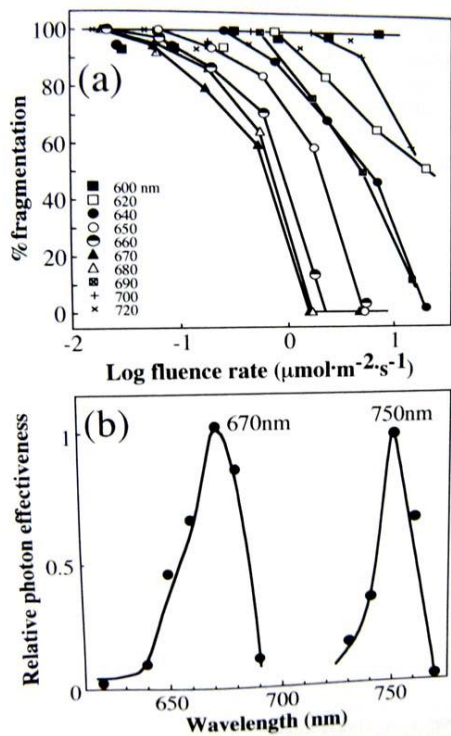
Kakiuchi, Y., Takahashi, T., Murakami, A. and Ueda, T.(2001) Light irradiation induces fragmentation of the plasmodium, a novel photo-morphogenesis in the true slime mold *Physarum polycephalum*: action spectra and evidence for involvement of the phytochrome. *Photochem. Photobiol.* 73 (3), 324-329.

作用スペクトル



光誘導フラグメント化へのフィトクロームの関与 (1):レセプター

遠赤色光効果の赤色光による阻害



差吸光度スペクトル

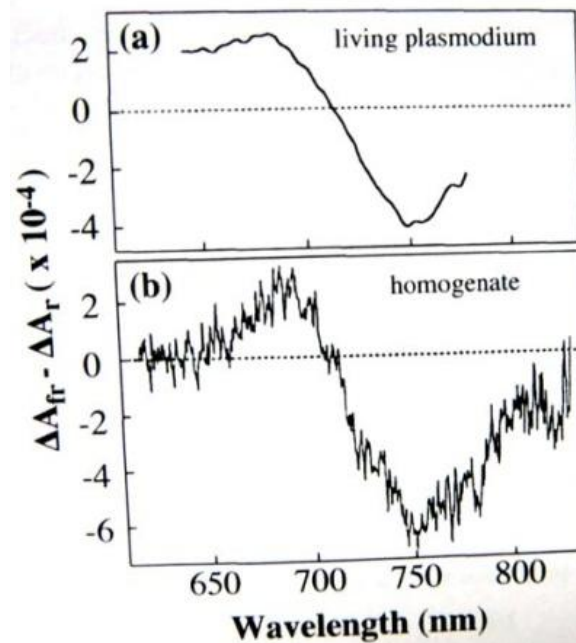
$$d[P_r]/dt = K_{tr}I_{fr}[P_{fr}] - (K_r I_r + K_d)[P_r],$$

where

$$[P_r] + [P_{fr}] = [P_0].$$

At photoequilibrium (Eq. 7) is solved to give

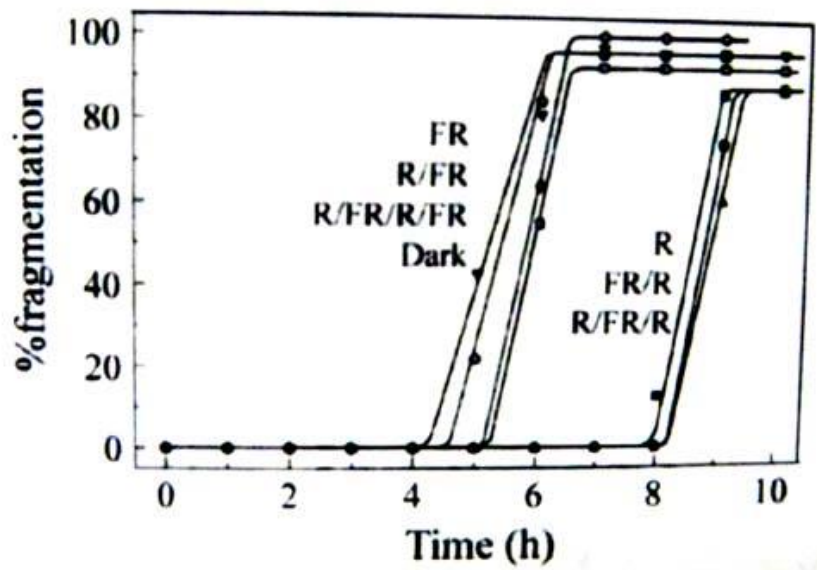
$$[P_r]/[P_0] = R = 1/\{1 + (K_r I_r + K_d)/K_{tr} I_{fr}\}.$$



Kakiuchi, Y., Takahashi, T., Murakami, A. and Ueda, T.(2001) Light irradiation induces fragmentation of the plasmodium, a novel photomorphogenesis in the true slime mold Physarum polycephalum: action spectra and evidence for involvement of the phytochrome.

Photochem. Photobiol. 73 (3), 324-329.

低温誘導フラグメント化へのフィトクロームの関与(2):モルフォゲン



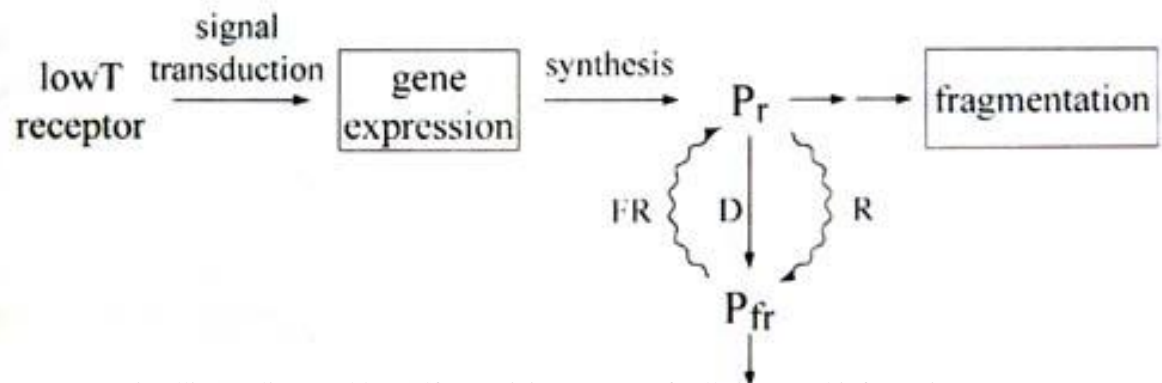
$$dM/dt = A - kM.$$

Its (b)-(d) indicate that the M is a P_r form of phytochrome that is thermally and with red light irradiation. The experiment shows a photocycle between P_r and P_{fr} .

$$dM/dt = A - kM - k_R M I_R + k_{FR} M^* I_{FR},$$

$$dM^*/dt = kM + k_R M I_R - k_{FR} M^* I_{FR} - k_d M^*.$$

赤色、遠赤色光
パルス(数分)



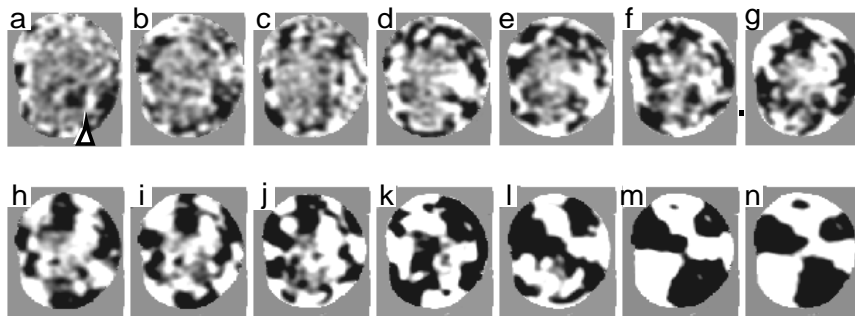
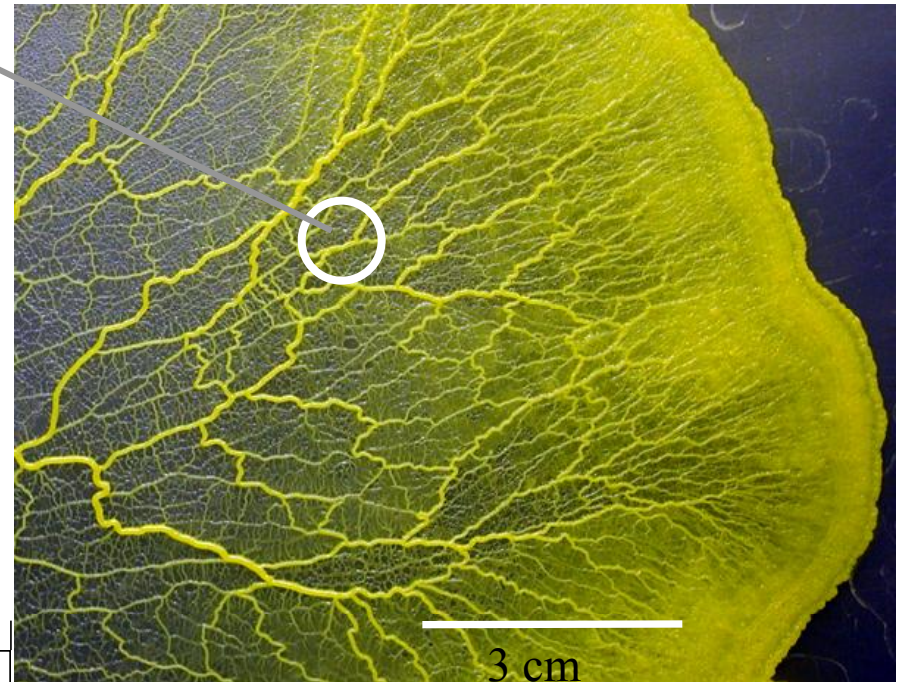
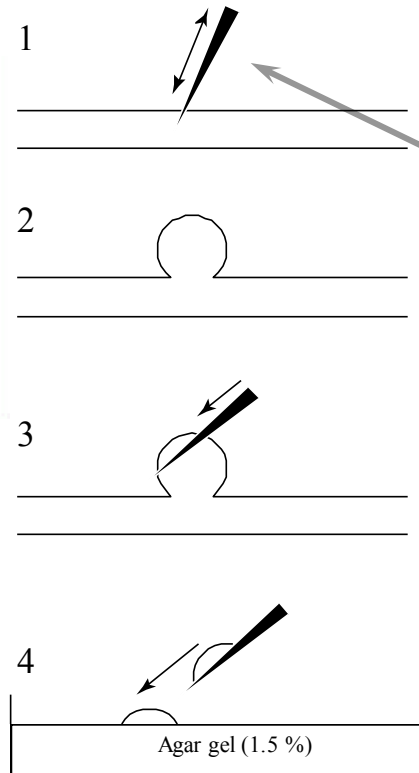
Ueda, T.(2005) An intelligent slime mold: a self-organizing system of cell shape and information. In "Networks of Interacting Machines: production organization in complex industrial systems and biological cells", eds. D.Armbruster, K.Kaneko, A.Mikhailov. World Scientific Publishing Co., pp.221-256.

粘菌の原形質ドロップ

光照射による
パターン遷移

粘菌変形体の原形質ドロップ

Wohlfarth-Bottermann 1960s

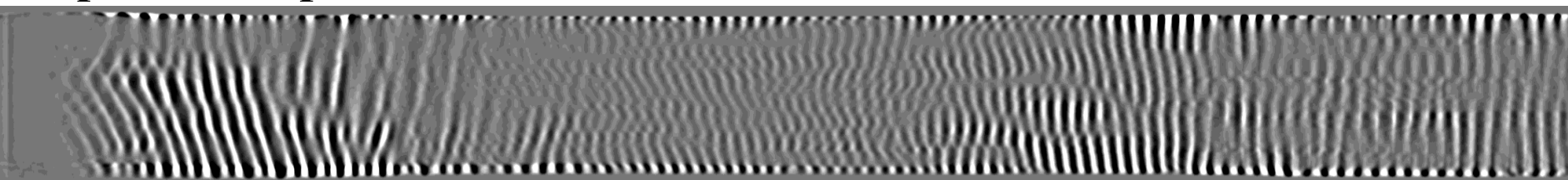


every 75 sec

Takagi, S, and Ueda, T. (2008) Emergence and transitions of spatiotemporal patterns in thickness oscillation by the plasmodium of the true slime mold *Physarum polycephalum* Physica D 237, 420-427.

Space-time plot

(120 min)



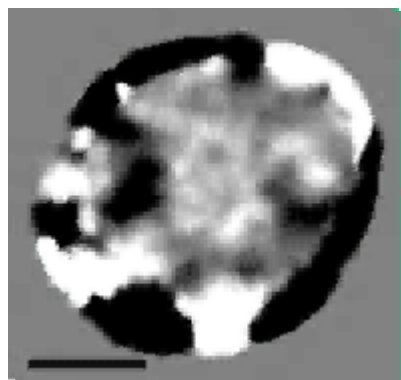
Phase I :

Standing wave-like pattern



Phase II :

Chaotic phase



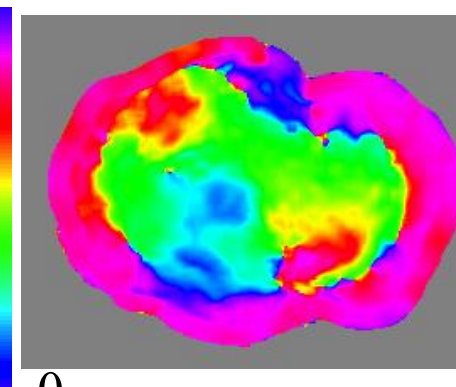
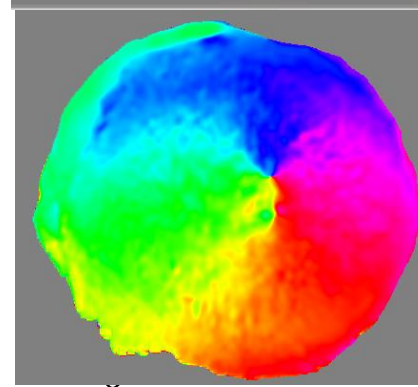
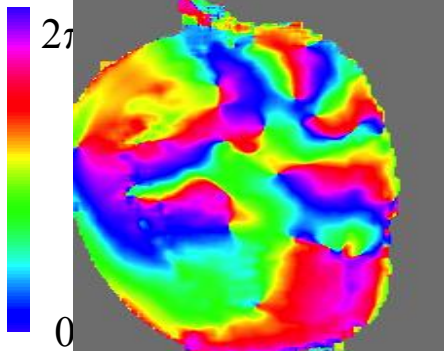
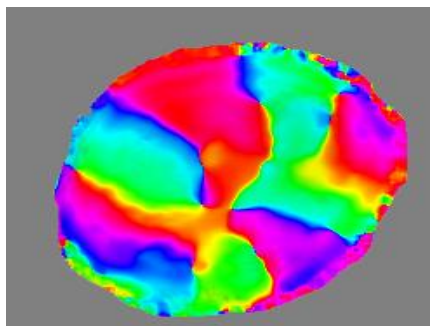
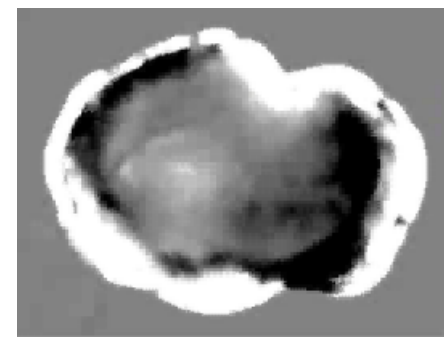
Phase III :

Rotating spiral wave

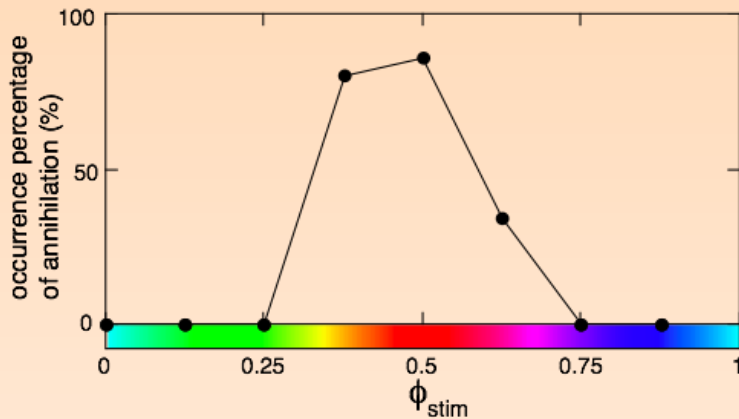
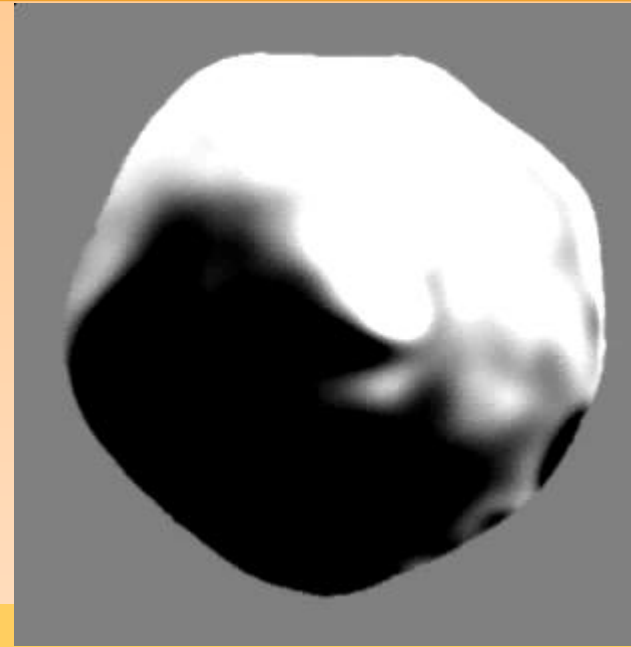
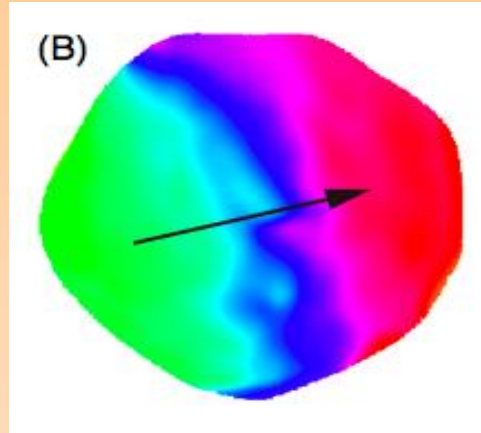
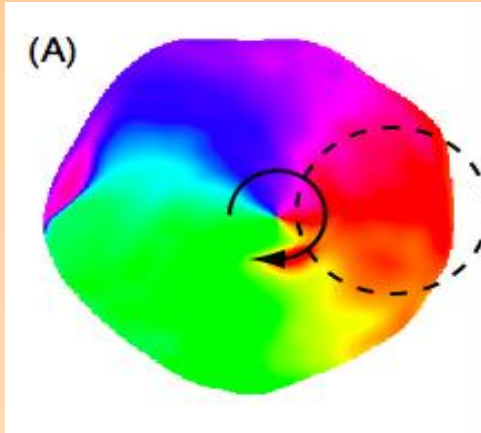


Phase IV :

Global in-phase oscillation



光パルスにより回転ラセン波の除去



医学との関連

心臓: 自励振動子(細胞)からなる組織
(結合振動子系)

回転ラセン波が発生 → 心臓細動:

心筋梗塞
除細動

3. 寸法をとる

3. 1 細胞形状の定量化

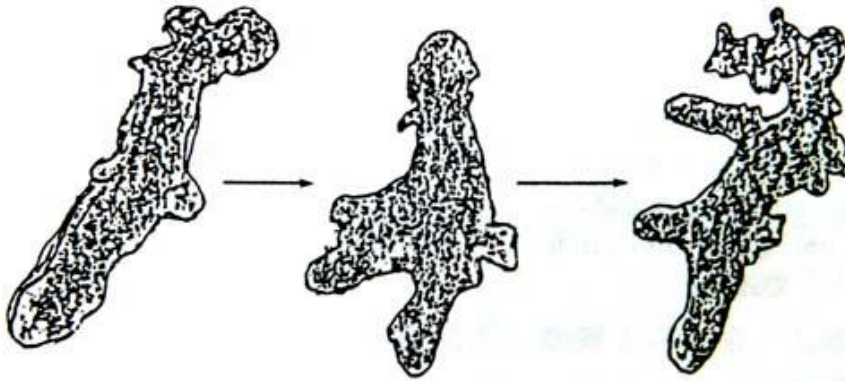
時代的背景

パソコンの出現 e.g. PC8001	大量のデータの処理 1979年、PC9800	1982年
------------------------	---------------------------	-------

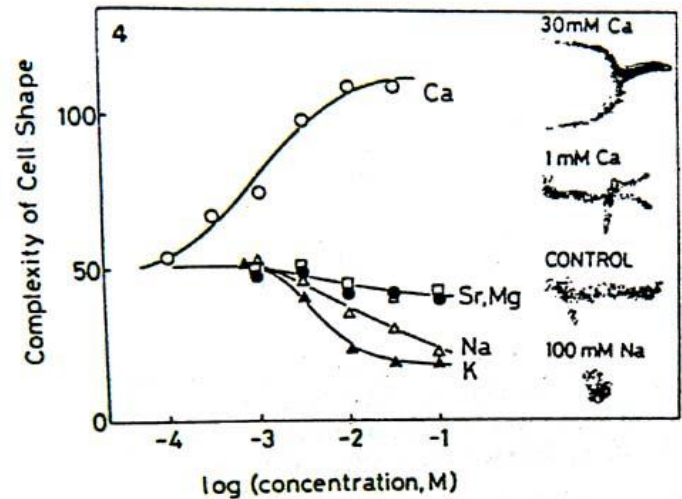
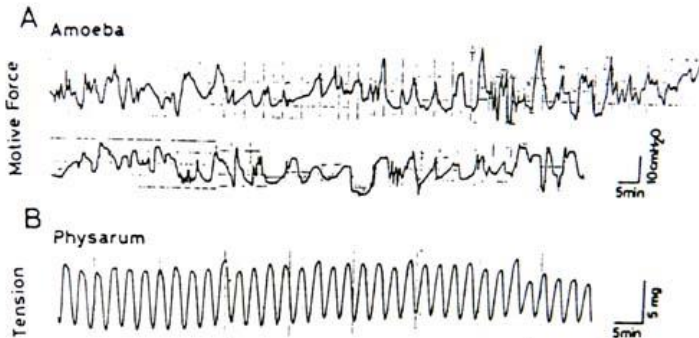
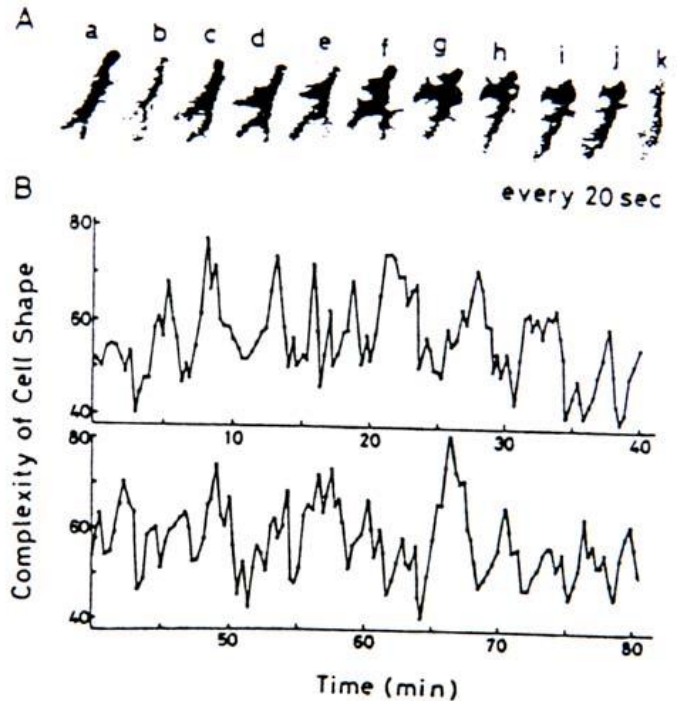
形状の特徴付け	写真、ビデオ 写真の現像、焼き付け、パッドより入力 パトローネ36枚、途中で交換、2台のカメラ
---------	---

Amoeba = change

アメーバ・プロテウス



形状パラメータ 複雑度C = (周辺長)² / (面積)



Ueda, T. and Kobatake, Y. (1983)

Quantitative analysis of changes in cell shape of Amoeba proteus during locomotion and upon response to salt stimuli. *Exp. Cell Res.* 147, 466-471.

アメーバ様細胞の変形リズムの比較

A. proteus, *D. discoideum*, *P. polycephalum*, MΦ

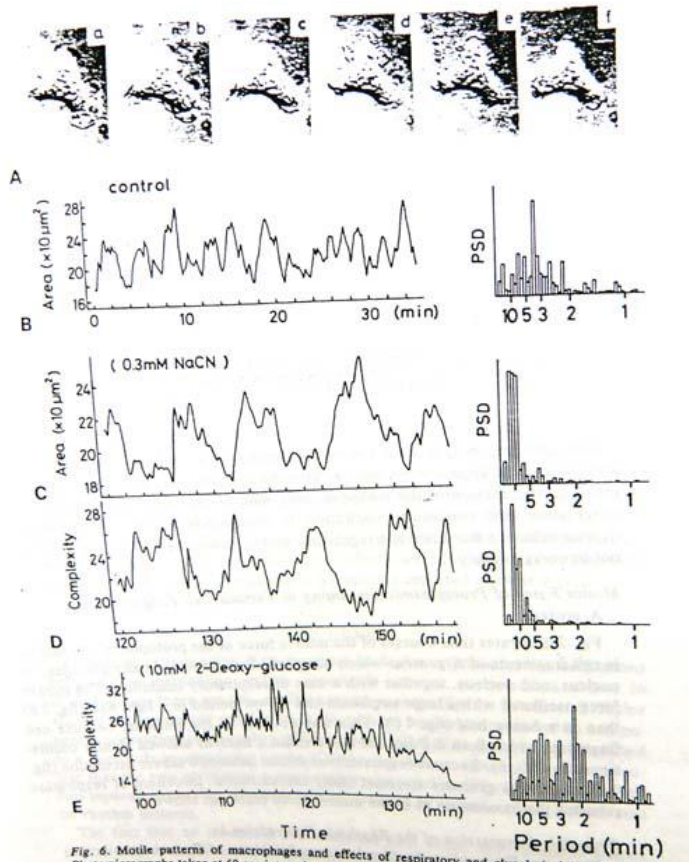
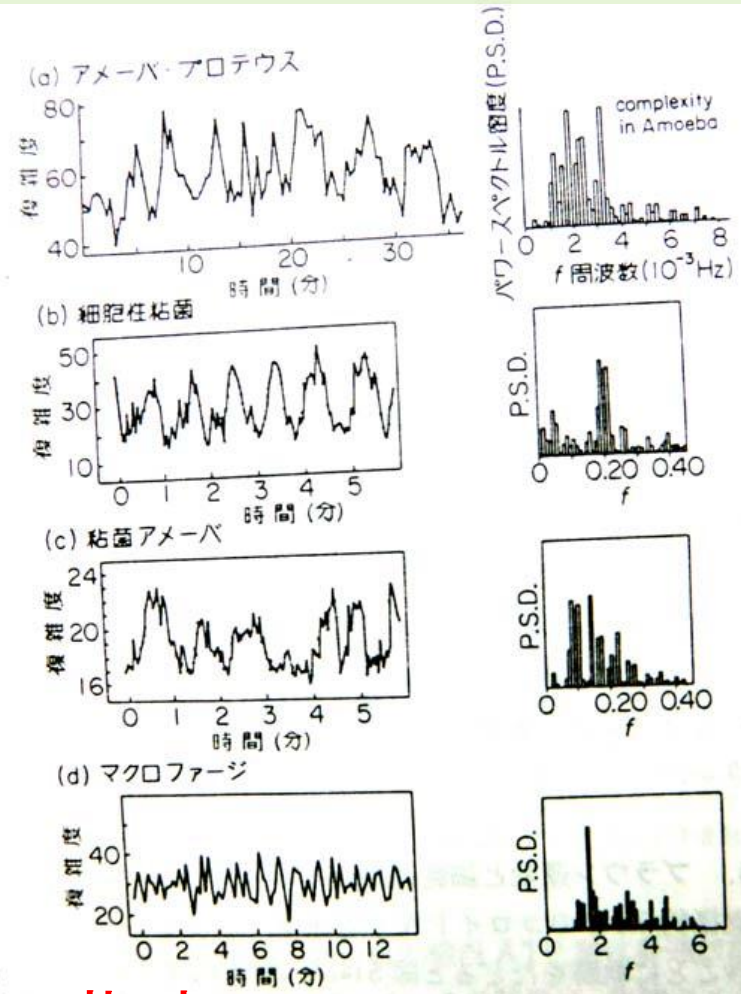


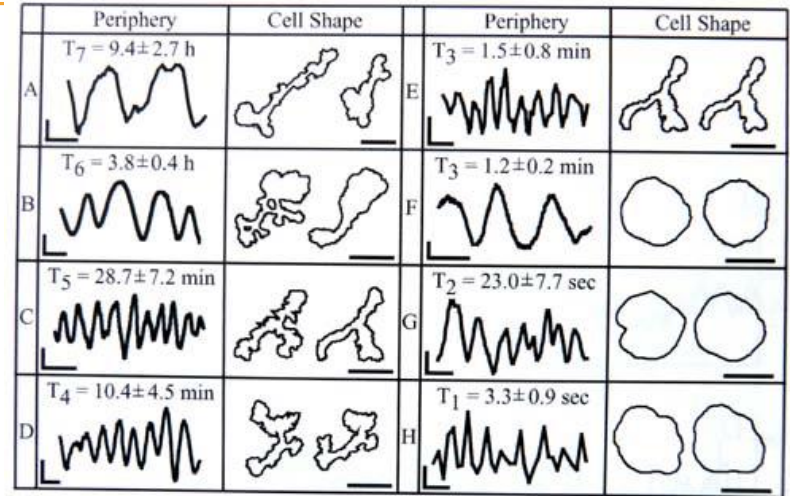
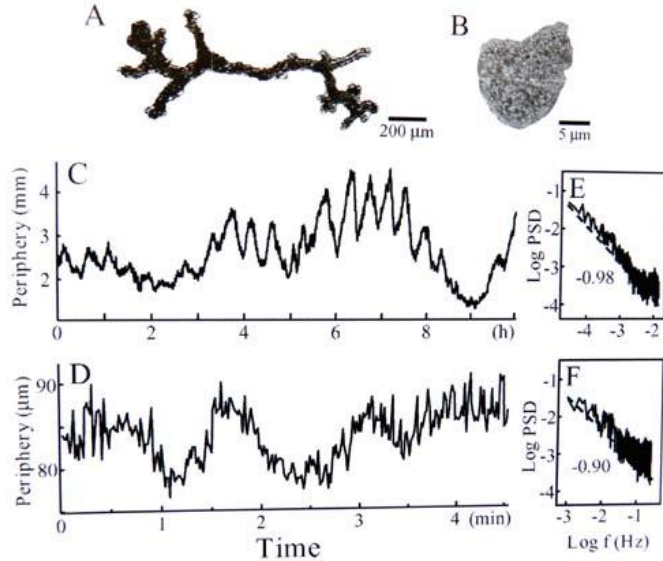
Fig. 6. Motile patterns of macrophages and effects of respiratory and contractile activities.



20年後 E-mail from USA メールで指南

Sato, H., Ueda, T., and Kobatake, Y. (1985) Oscillations in cell shape and size during locomotion and in contractile activities of *Physarum polycephalum*, *Dictyostelium discoideum*, *Amoeba proteus* and macrophages. *Exp. Cell Res.* 156, 79-90.

細胞変形の多重リズム



144 Y. Kakiuchi & T. Ueda

Table I. Rhythmic phenomena observed in *Physarum* plasmodium.

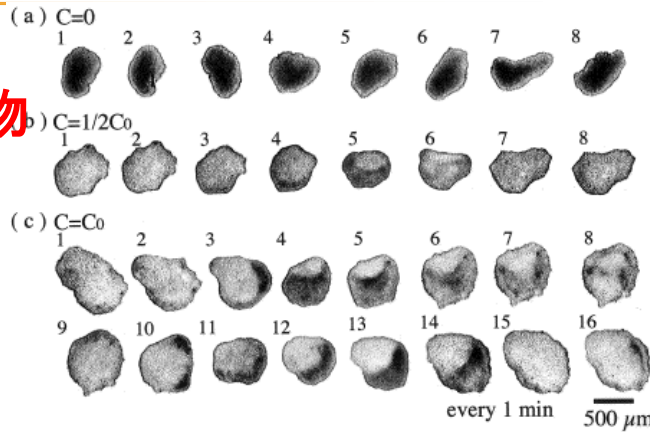
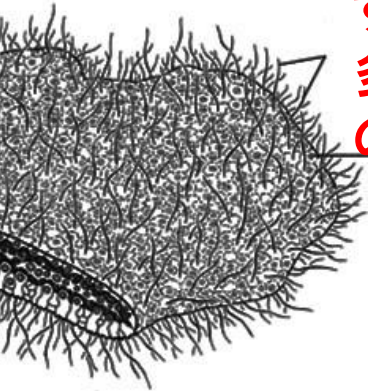
Periods in cell shape	Other oscillatory phenomena	Period	Reference
$T_7 = 10 \pm 3$ h	cell cycle	10 ± 1 h	Tyson 1982
$T_6 = 4 \pm 1$ h	sporulation	4.5 h	Akitaya et al. 1985
	birefringence	4 ± 1 h	
$T_5 = 30 \pm 7$ min	contraction in 250mM EtOH	29 min	Ueda et al. 1987
	birefringence	30 ± 3 min	
$T_4 = 10 \pm 5$ min			
$T_3 = 1.5 \pm 1$ min	shuttle streaming, tension	1.5 min	Kamiya 1959; Kessler 1982
	birefringence	1.5 ± 0.2 min	
$T_2 = 23 \pm 8$ sec			
$T_1 = 3.3 \pm 1$ sec			

Kakiuchi, Y. and Ueda, T. (2006) Multiple Oscillations in Changing Cell Shape by the Plasmodium of *Physarum polycephalum*: general formula governing oscillatory phenomena by the *Physarum* plasmodium. *Biological Rhythm*, 37, 137–146.

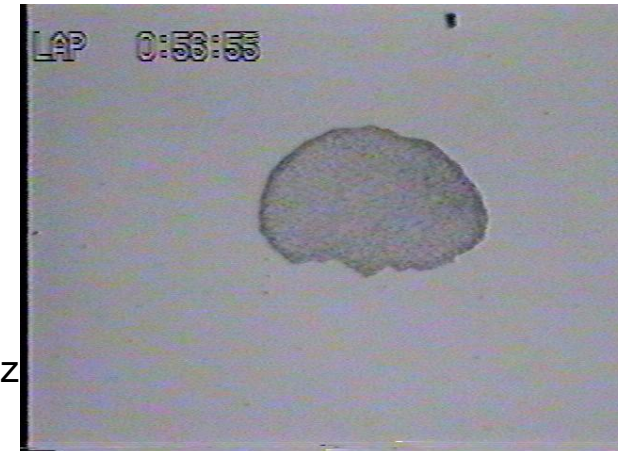
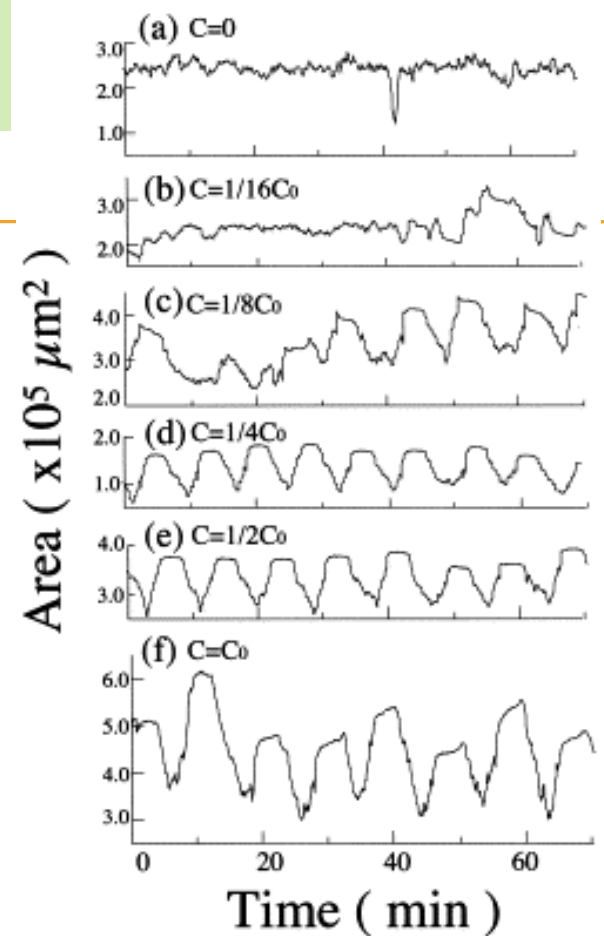
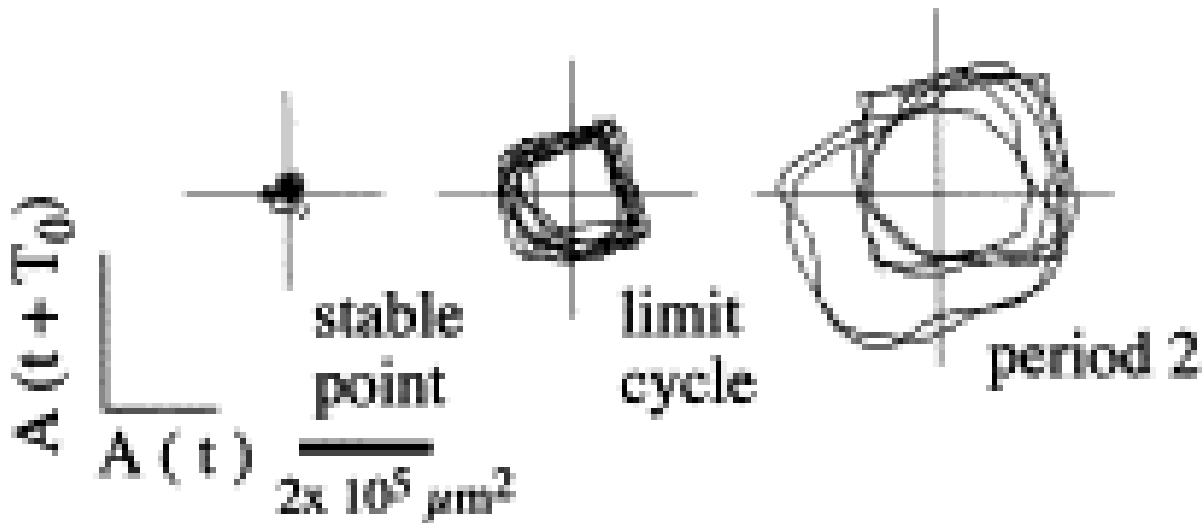
センモウヒラムシの運動

板形動物 *Tricoplax adhaerense*

すべての
多細胞動物
の起源



(a) $C=0$, (b) $C=1/2C_0$, (c) $C=C_0$



T. Ueda, S. Koya, Y. K. Maruyama:

“Dynamic patterns in the locomotion and feeding behaviour by the placozin: BioSystems. North-Holland Publ., Amsterdam 54 (1999)

3. 3 結合振動子系の集団ダイナミクス と 細胞運動

細胞の方向性のある運動：移動

Matsumoto, K., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1988) Reversal of thertotaxis with oscillatory stimulation in the plasmodium of *Physarum polycephalum*. *J. Theor. Biol.* 131, 175-182.

Matsumoto, K., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1986) Propagation of phase wave in relation to tactic responses by the plasmodium of *Physarum polycephalum*. *J. Theor. Biol.* 122, 339-345.

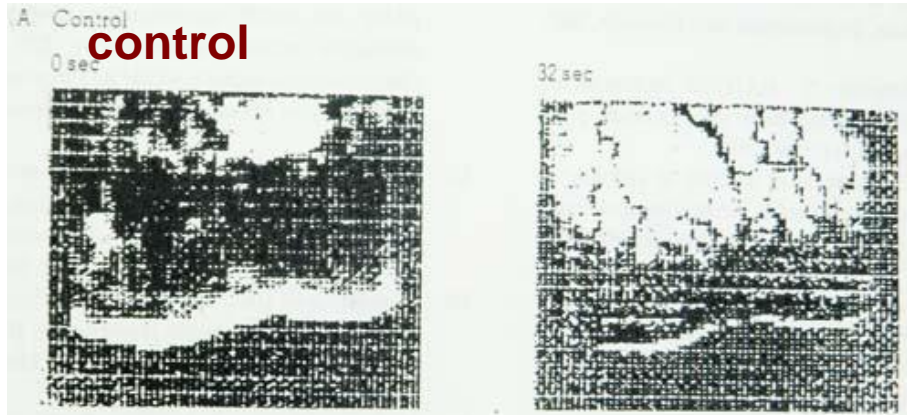
Mori, Y., Matsumoto, K., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1986) Spatio-temporal organization of intracellular ATP content and oscillation patterns in response to blue light by *Physarum polycephalum*. *Protoplasma* 135, 31-37.

Ueda, T., Matsumoto, K., Akitaya, T. and Kobatake, Y. (1986) Spatial and temporal organization of intracellular adenine nucleotides and cyclic nucleotides in relation to rhythmic motility in *Physarum plasmodium*. *Exp. Cell Res.* 162, 486-494.

Coherenceの低下による移動の停止

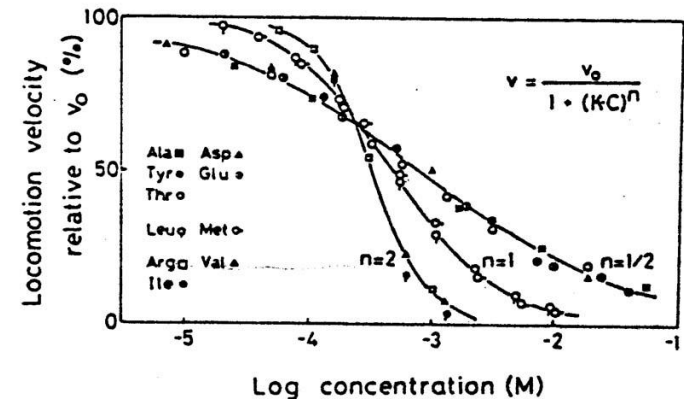
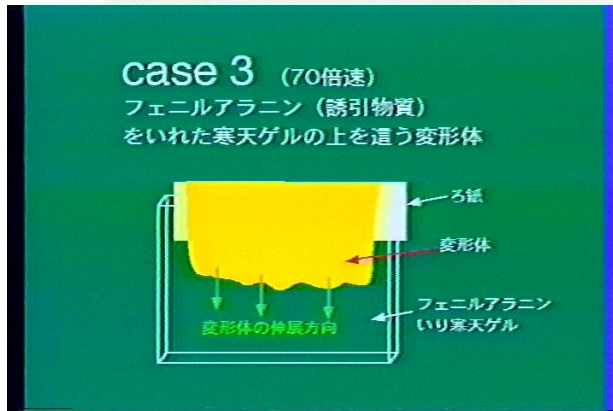
(Orchestration の乱れ)

個々には振動しているが、
全体的な移動は抑制。



アミノ酸存在下での
移動速度 v

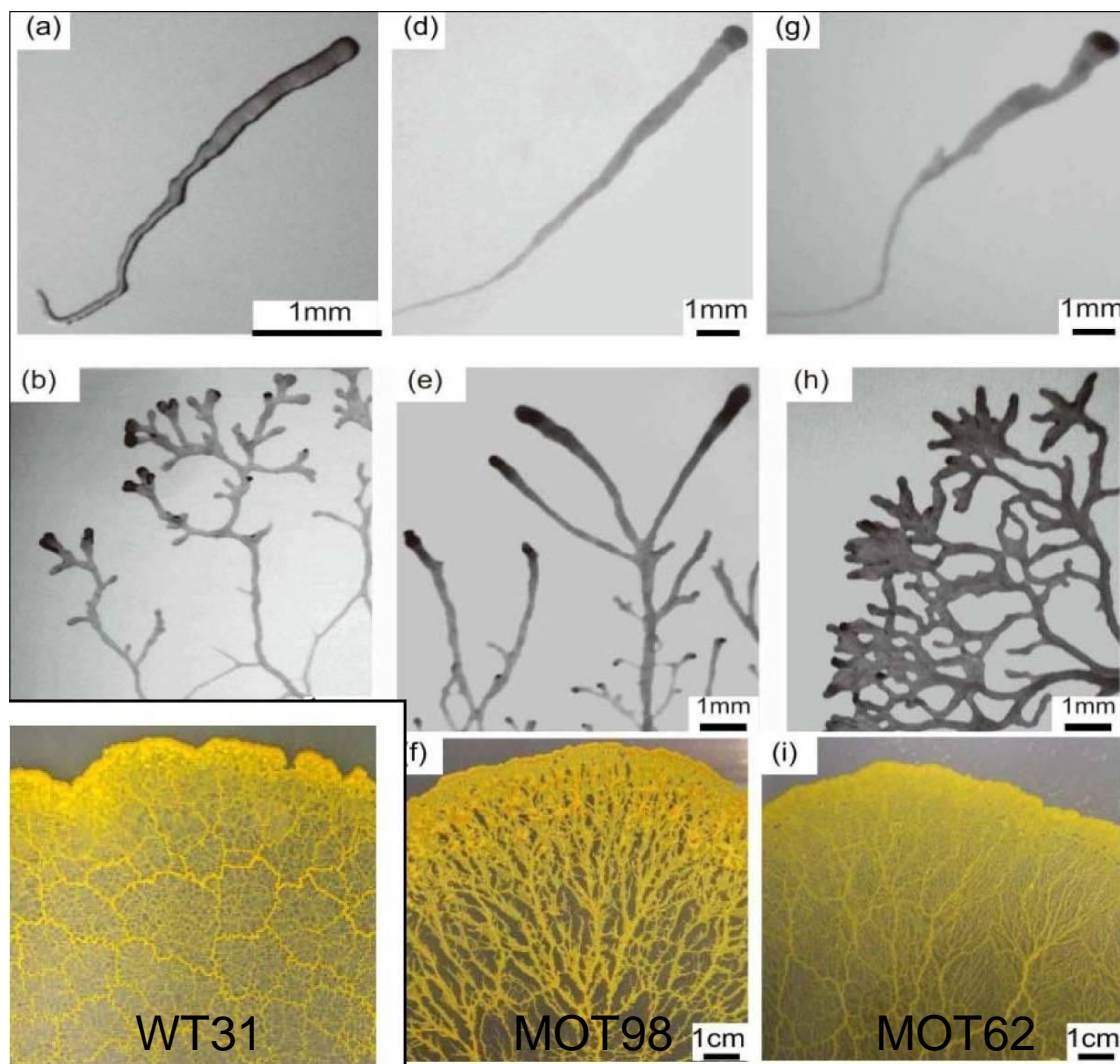
$$v = v_0 / (1 + (KC)^n)$$



Ueda, T., Nakagaki, T. and Kobatake, Y. (1988) Patterns in intracellular ATP distribution and rhythmic contraction in relation to amoeboid locomotion in the plasmodium of Physarum polycephalum. Protoplasma [suppl. 1], 51-56.

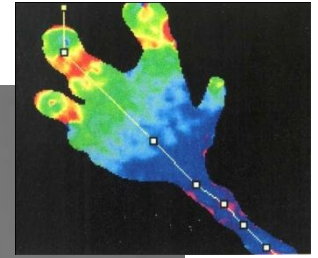
細胞運動と振動パターンのMutants

細胞形状

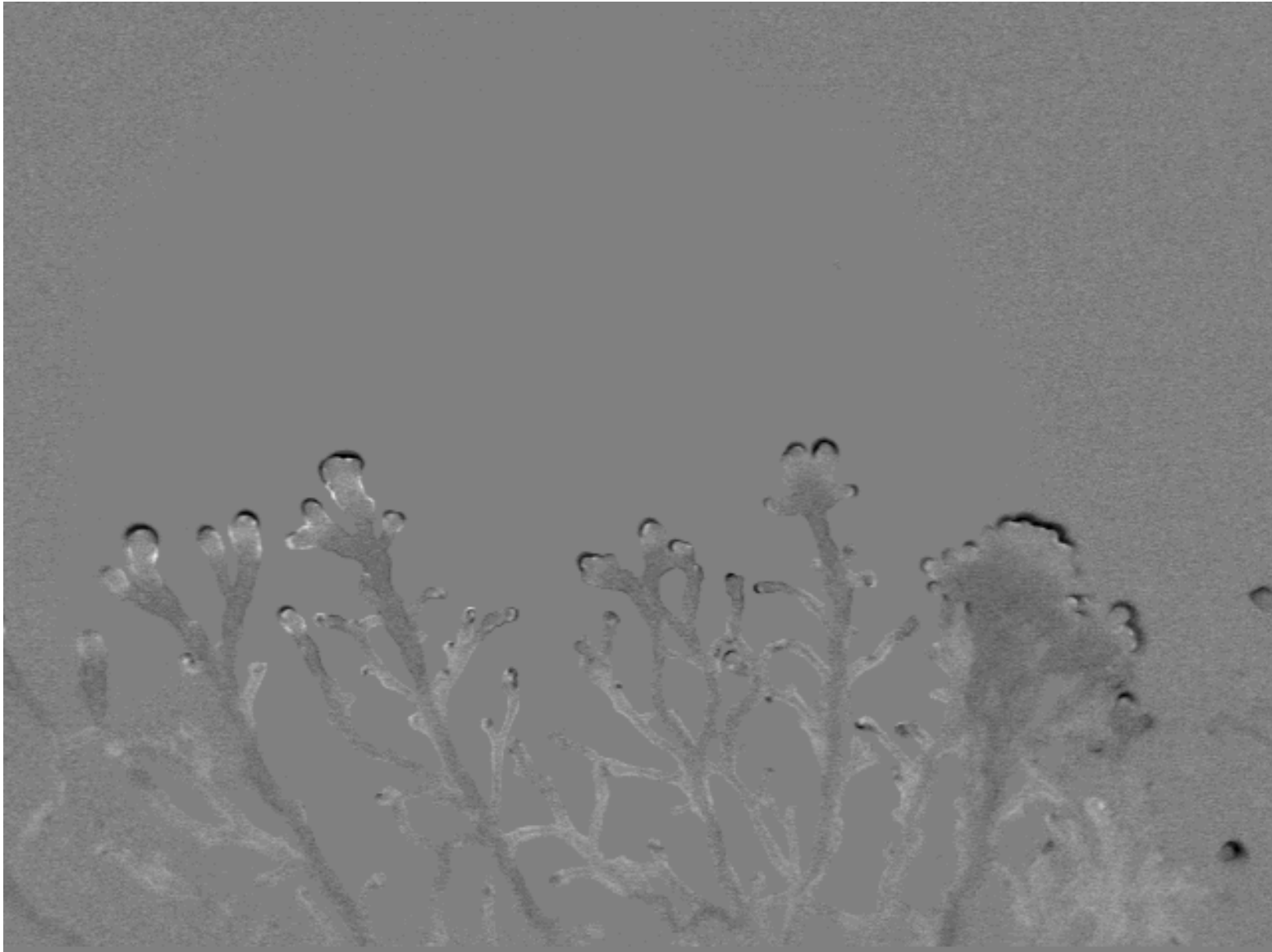


E258-5

Fingering instability

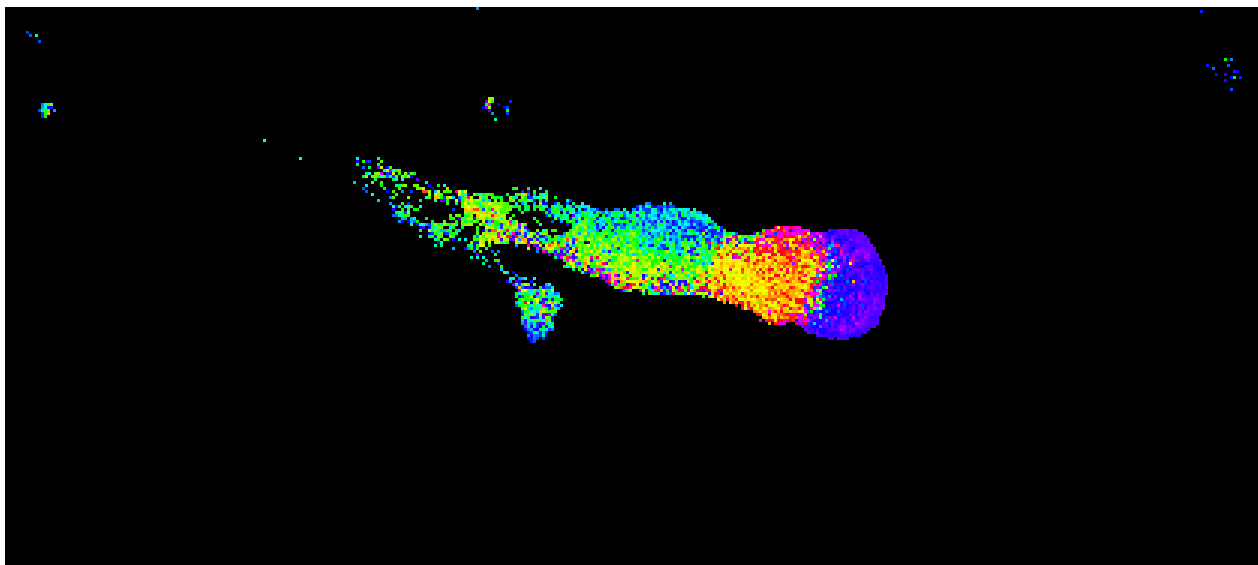
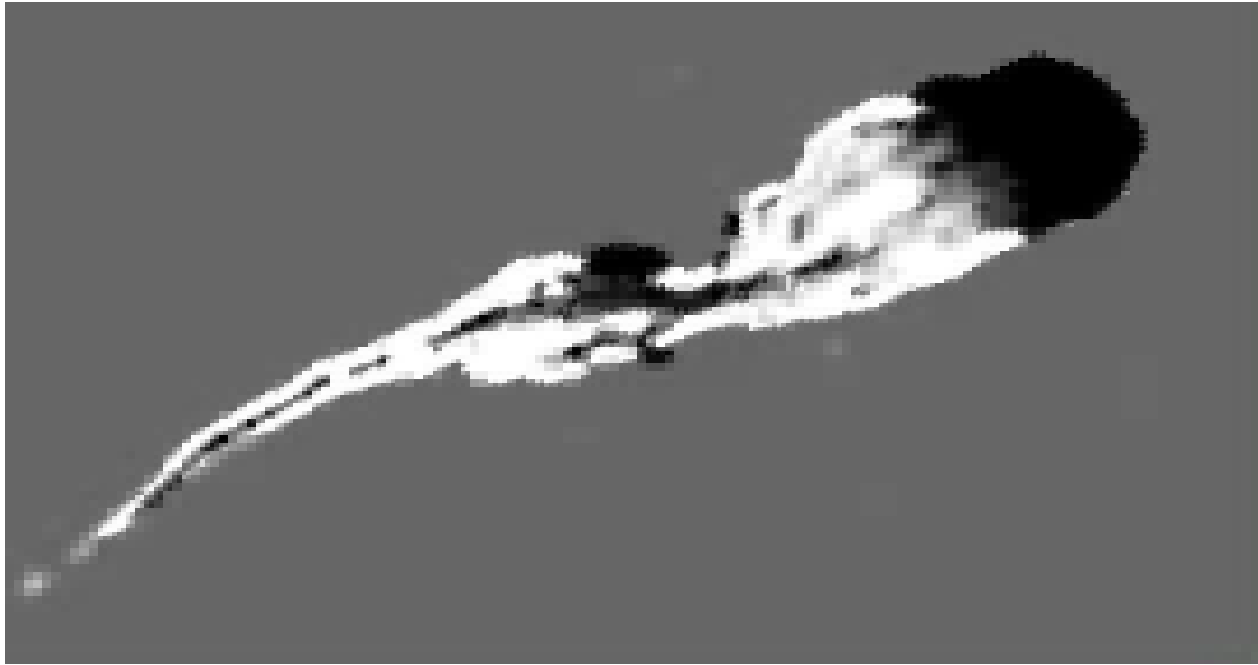


E379-6



Spatio-temporal dynamics of pseudomodium extension

Wild type



Spatio-temporal dynamics of pseudomodium extension

E258-



E31



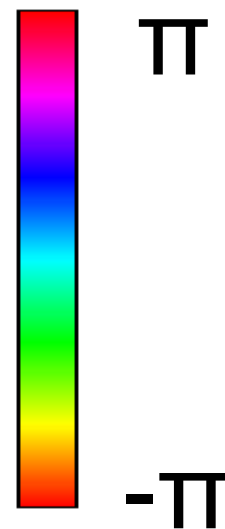
E258



E379

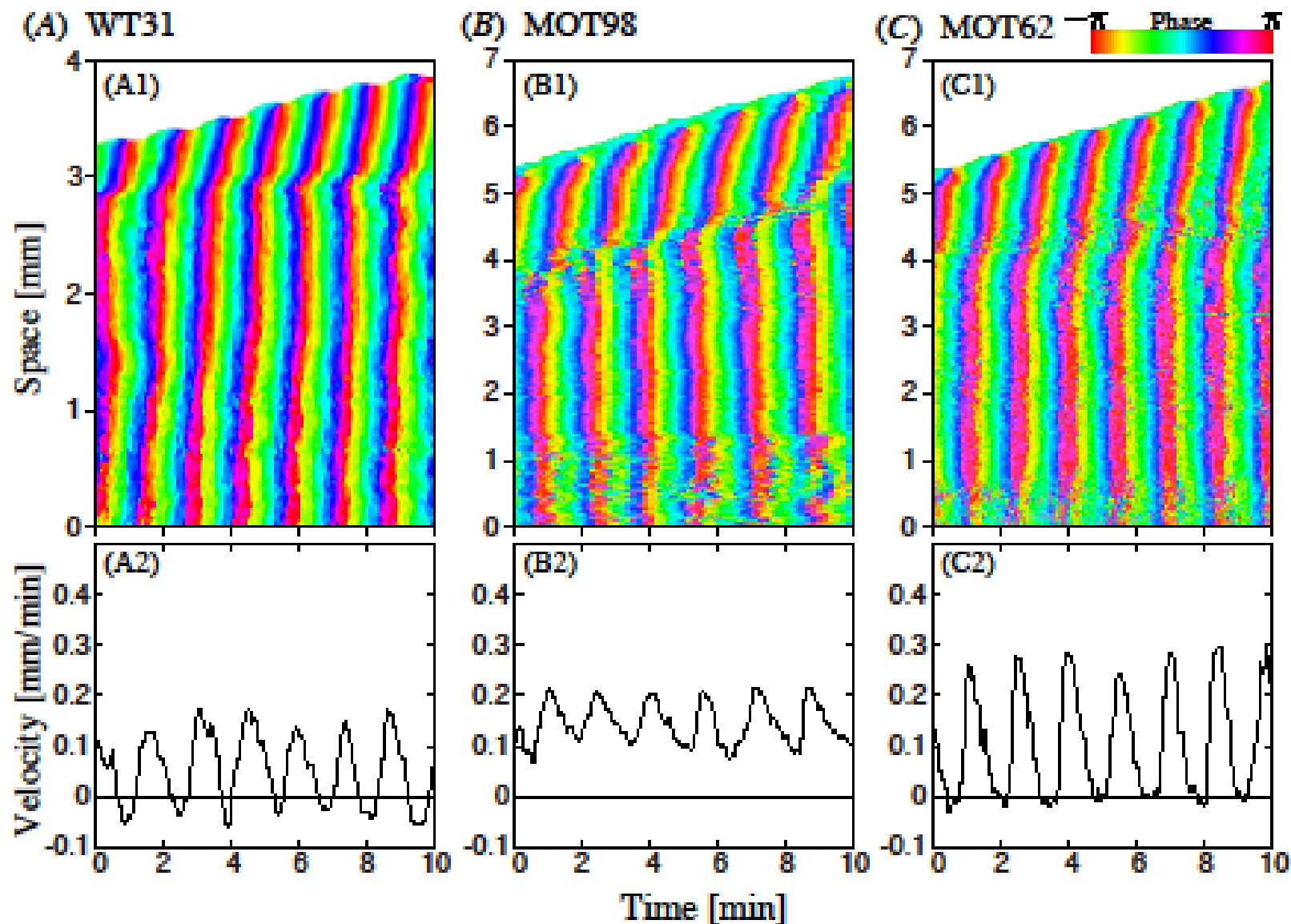


Phase



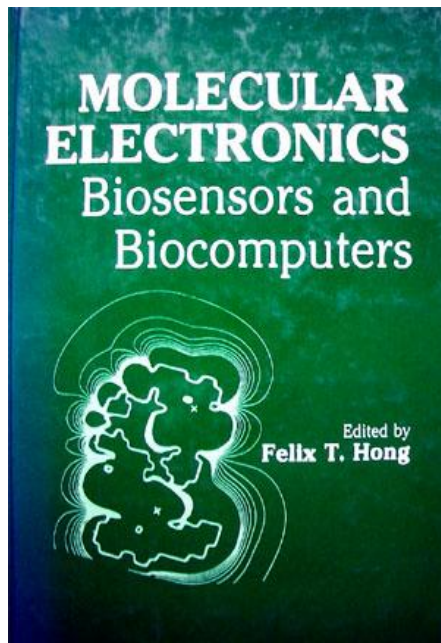
Every $T/4$

伸展パターンと移動の変異



4. 餌でつる

4.1 バイオコンピューティング



1990



Michael and Debora
Conrad

昭和新山にて

M. Conrad

(Wayne State Univ, 1941-2000,
editor of **Systems Biology**)
Invited me to an international
conference held at Silicon Valley.

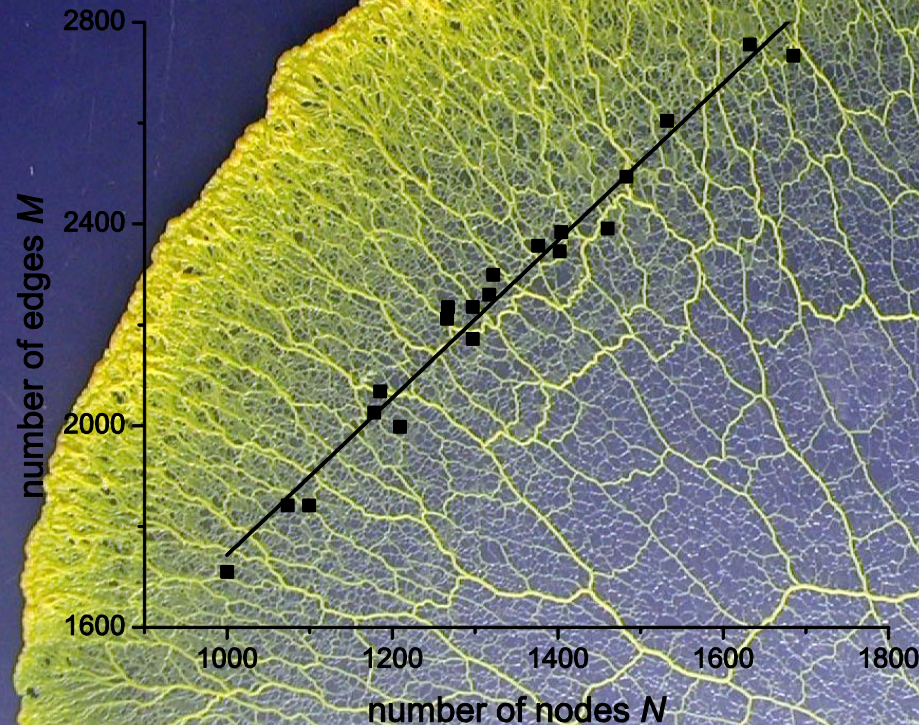
“Why do you do experiments so
diligently and intelligently ?”

“Experiment is the only language
to dialogue with nature.”

粘菌変形体 管(輸送)ネットワークの性質

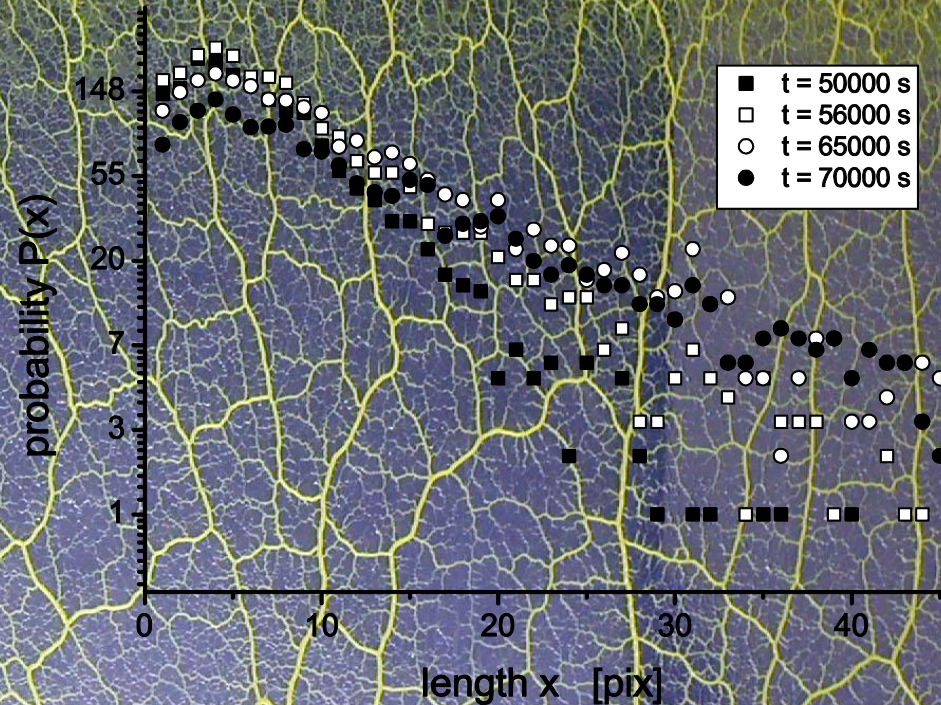
Small-world network?

regular graphs



$$P(x) = P_0 \exp \{-\gamma x\}$$

長さの分布



Baumgarten, W., Ueda, T. and Hauser, M.J.B. (2010) Plasmodial vein networks of a slime mould form regular graphs. Phys. Rev. E, 82, 046113

粘菌の形状とコンピューティング

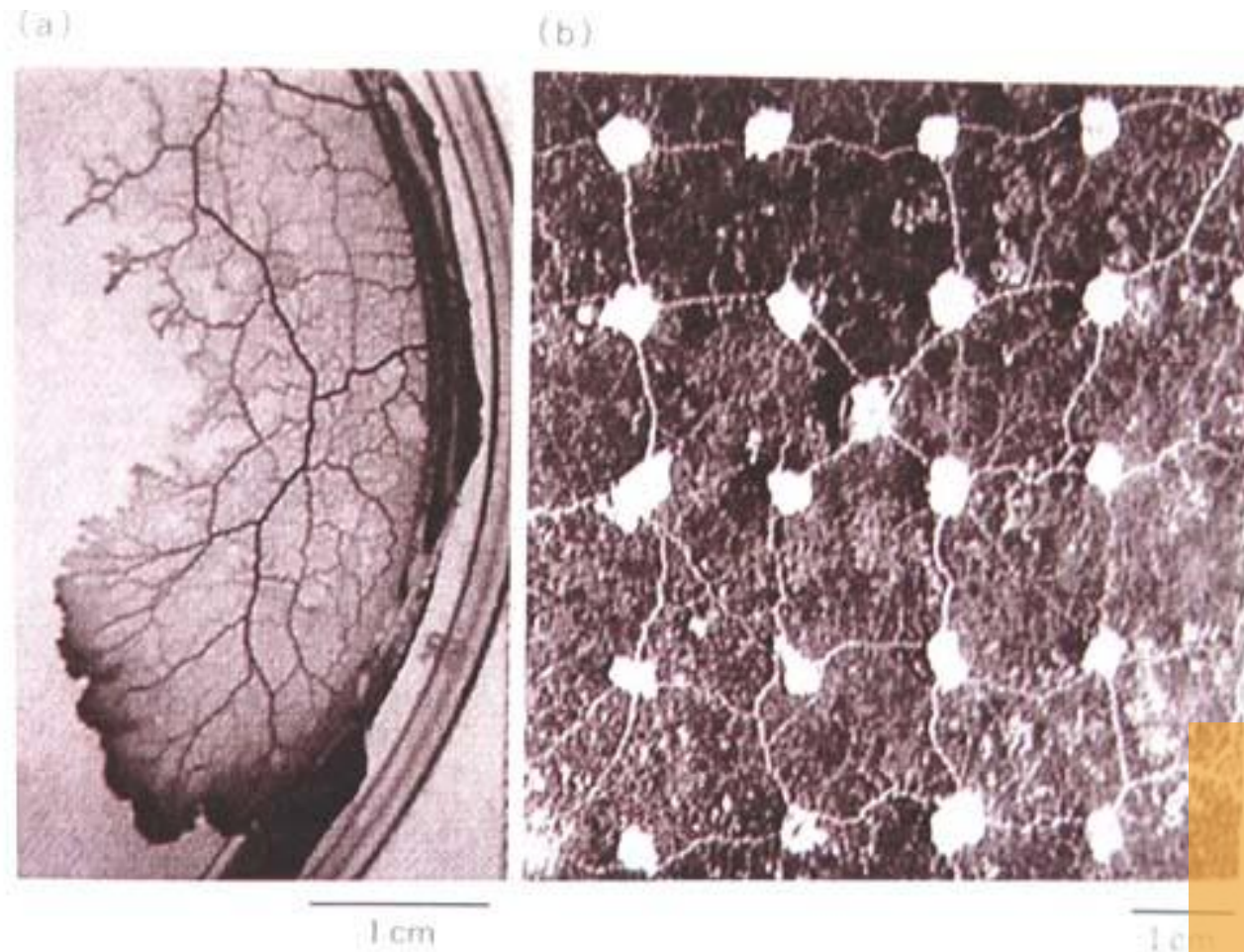


図 2 環境に依存した粘菌の形状

上田哲男、中垣俊之(1997) 細胞に心はあるか—細胞行動の心理生理学の試み—、「脳と心のバイオフィジクス」(松本修文編著) 共立出版、pp.53-67.



脳

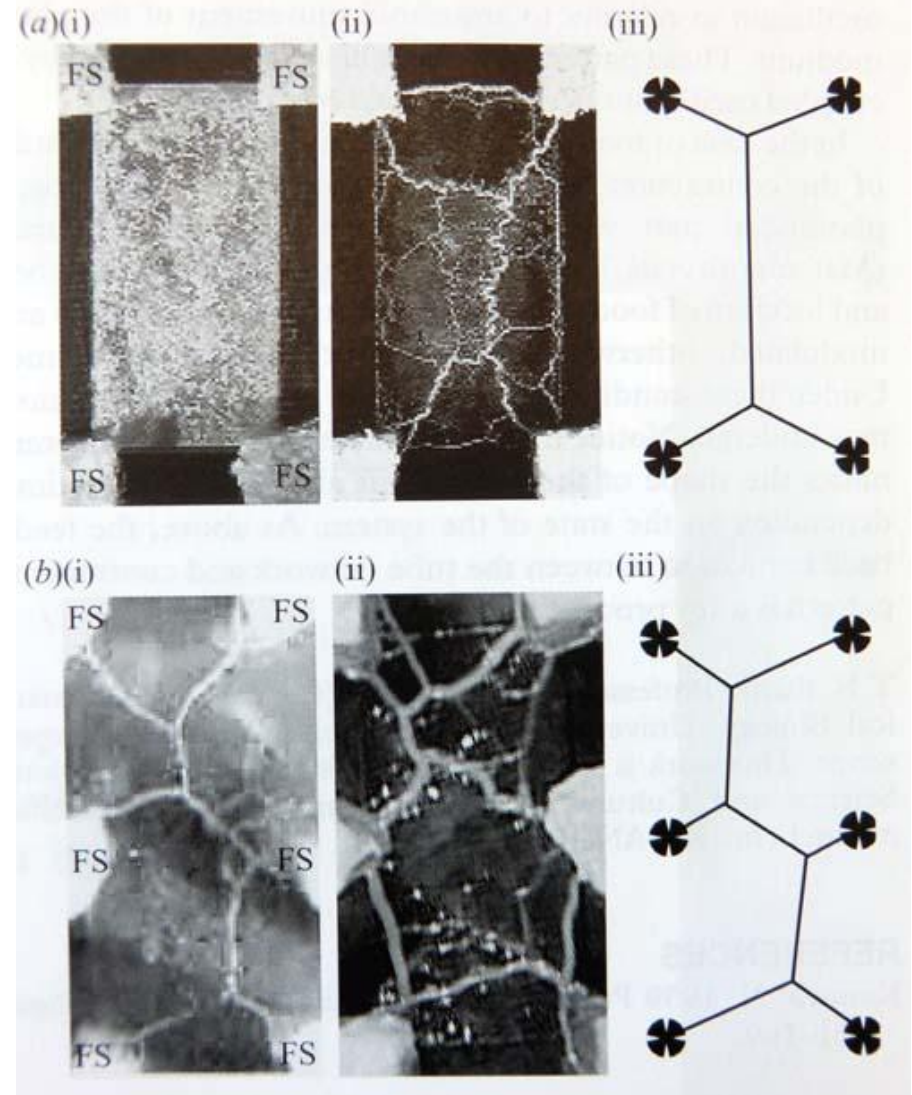
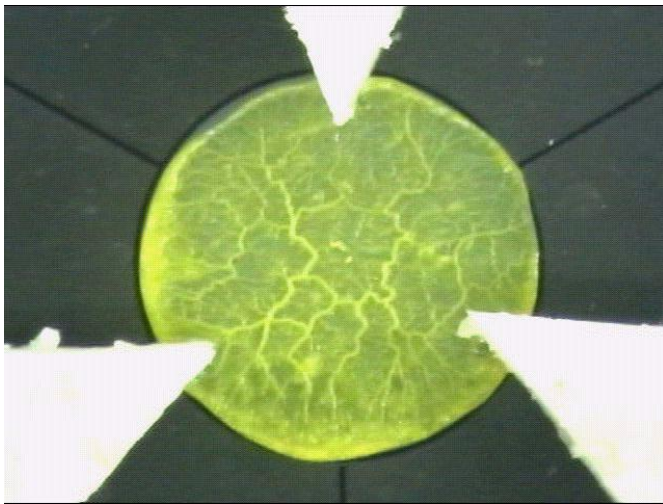
状況を読み、
ふさわしく
形を決める。

||

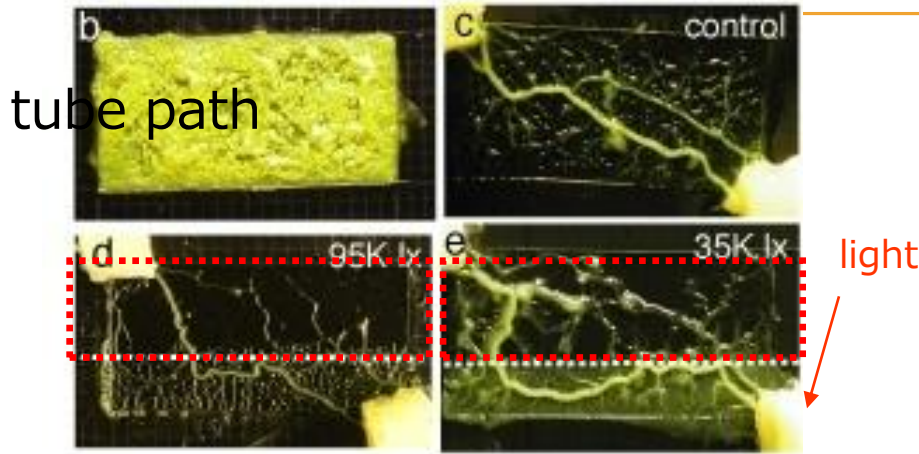
インテリジェンス

餌の間を結ぶ管ネットワーク

Steiner problem: A Steiner tree is a tree in a distance graph which spans a given subset of vertices (Steiner Points) with the minimal total distance on its edges.

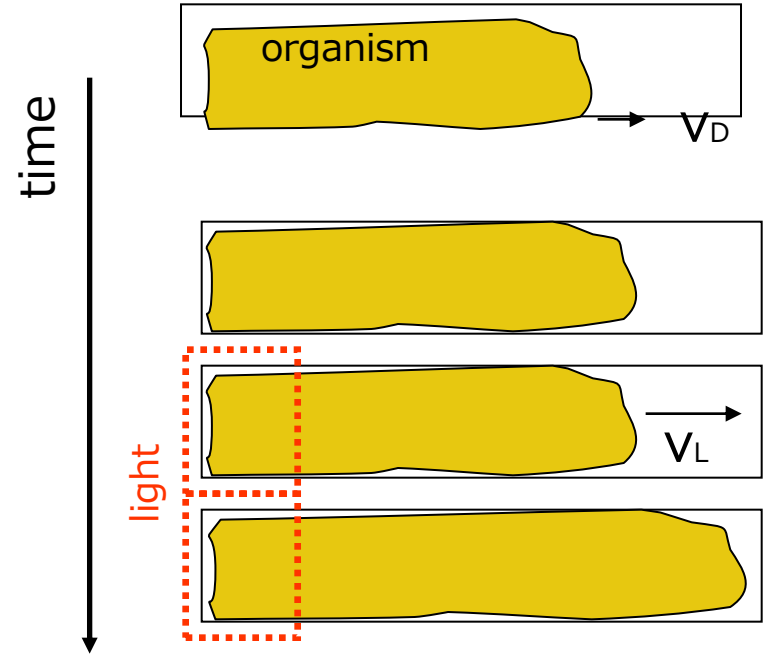


Finding the path of the minimum risk

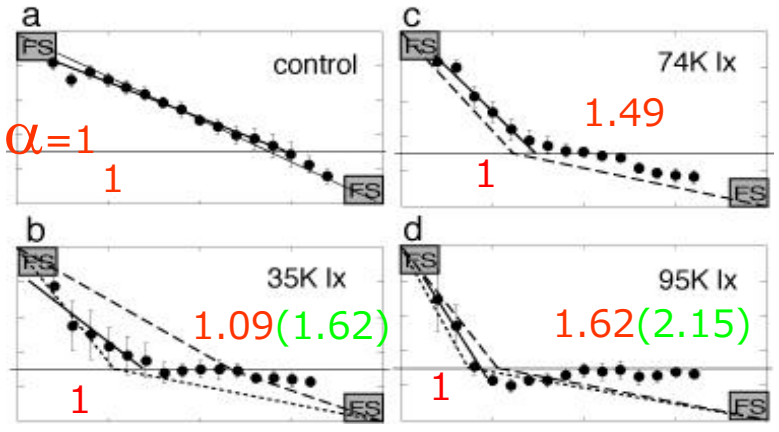


$$\frac{dD_{ij}}{dt} = |Q_{ij}|^\mu - \alpha D_{ij}$$

Estimation for risk

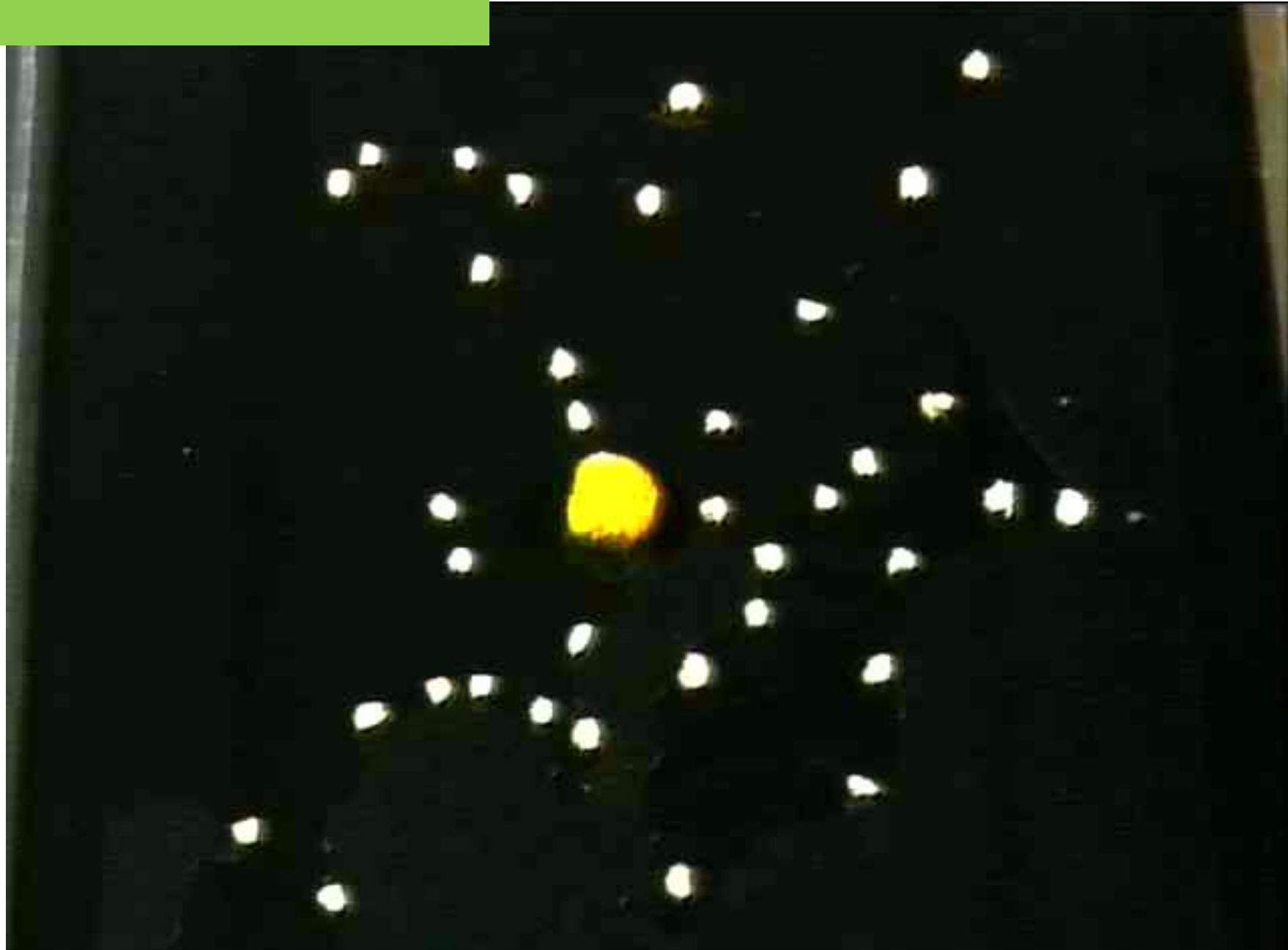


$$\alpha = V_L / V_D$$

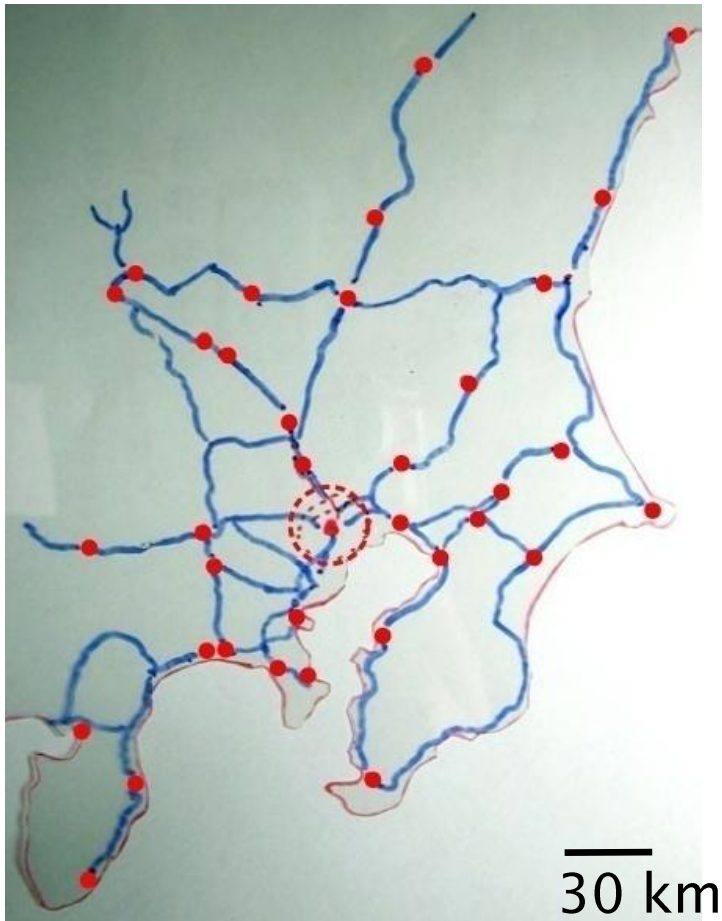


dashed line: the risk-minimum path according to migration rate, v/v_0
 dotted line: according to transport rate of mass

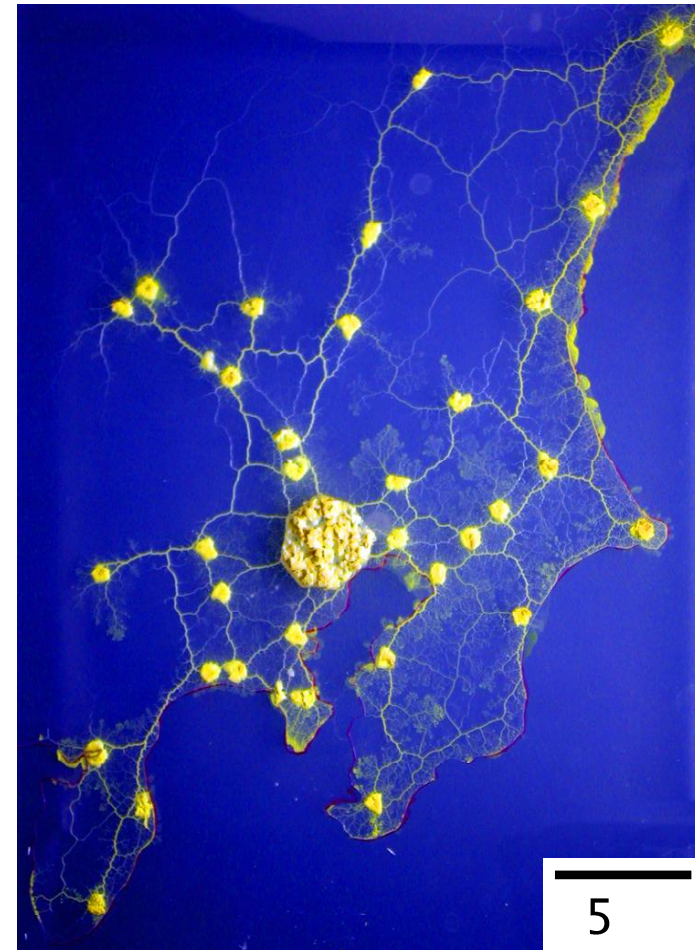
輸送網の形成



人社会の輸送網との比較



actual railway network
of Japan Railway company



Physarum

上田哲男 (2009) 自己組織化とは何か、
ブルーバックス、講談社、都甲、江崎、林、上田、西澤 著、

5. 飴と鞭

4.2 位相ダイナミクスと認識

How I Discovered Phase Contrast
F. Zernike Science 121 (1965)

Phase contrast was not discovered while I was working with a microscope, but while I was working in a different part of optics.

On looking back to this event, I am impressed by the greatest limitations of the human mind. How quick we are to learn --- that is, to imitate what others have done or thought before – and how slow to understand --- that is, to see the deeper connections. Slowest of all, however, are we in inventing new connections or even in applying old ideas in a new field.

Mind in the *Physarum* plasmodium ?

心

Biophysics of Brain and Mind (1997)

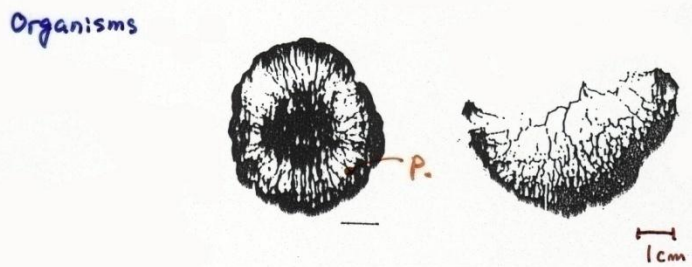
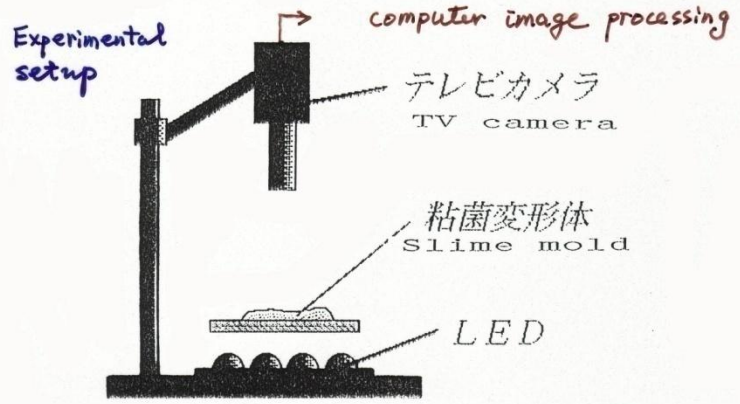
“Mind in a cell? An attempt for
psychophysiology in cell behavior”



The editor asked me to write “whether there is mind in the true slime mold”. This happened at 1996 when I was at Nagoya University and one of my graduate student, Nakagaki, was interested in this aspect . We co-authored a chapter.

Experiments for measuring oscillation patterns

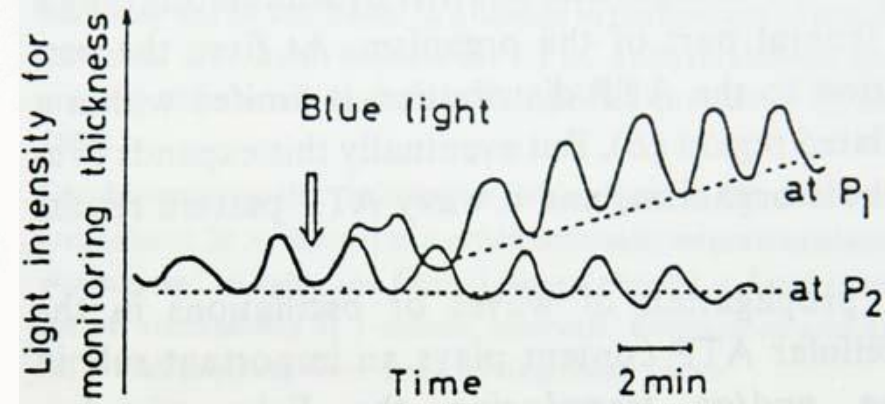
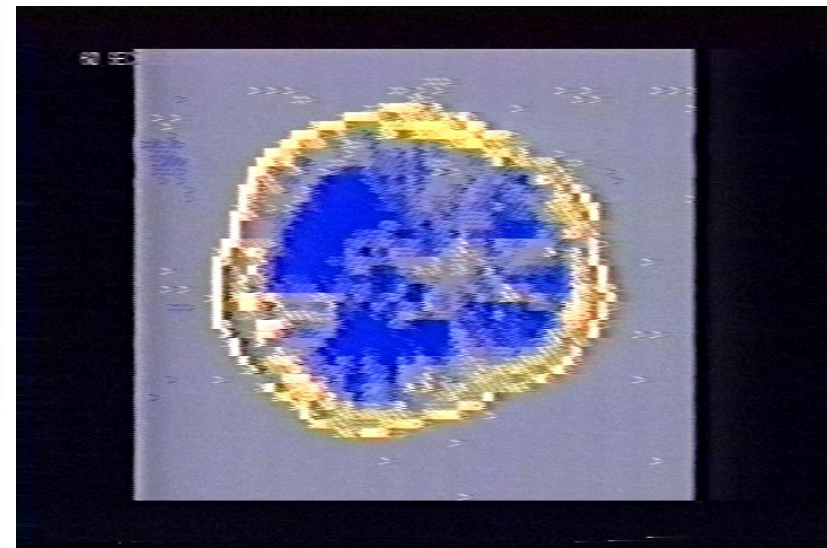
Visualization of spatio-temporal pattern in the rhythmic contraction



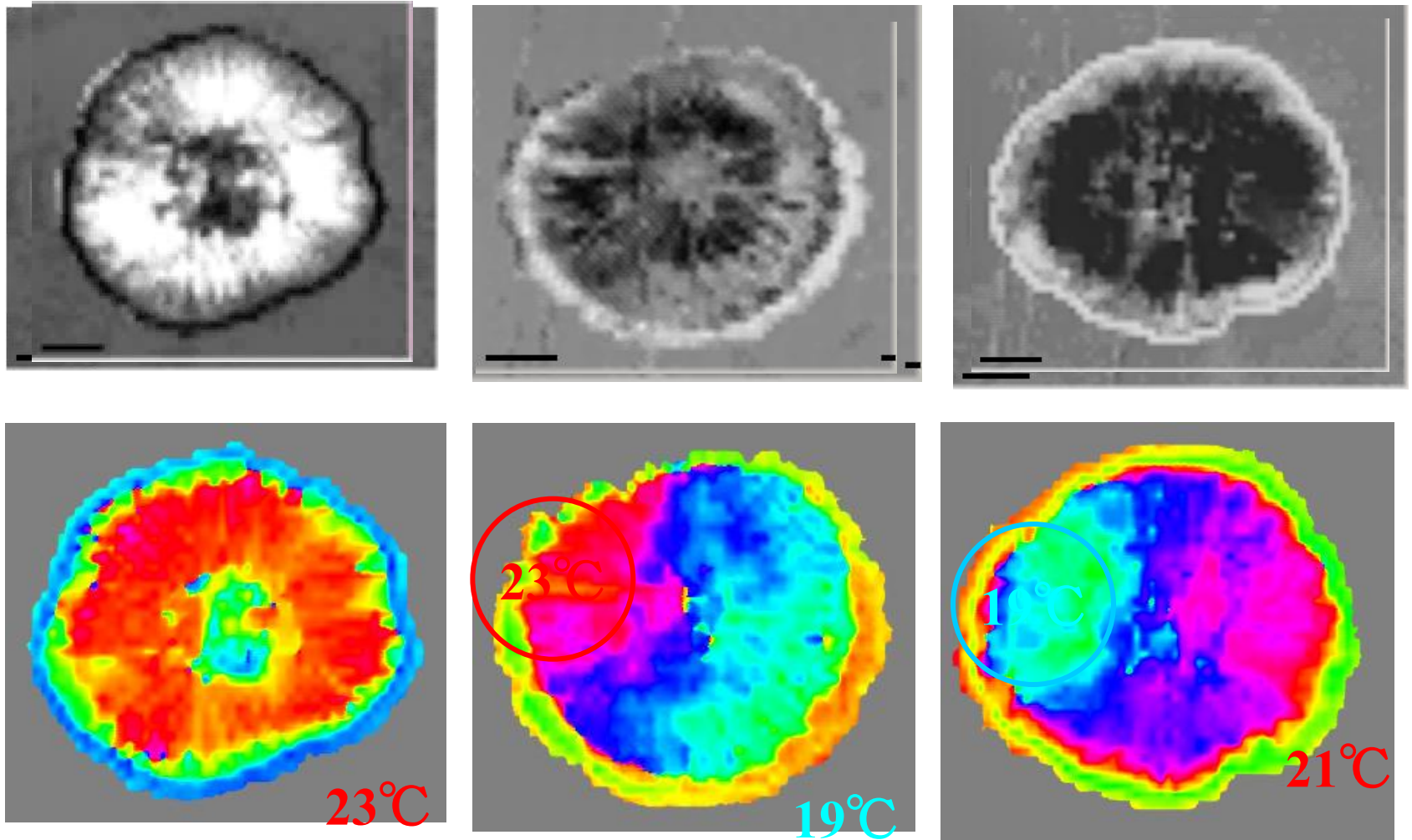
A time course of transmitted light intensity at a fixed point.



$$\log(I/I_0) = \epsilon c \ell$$



Phase response to a local temperature stimulation



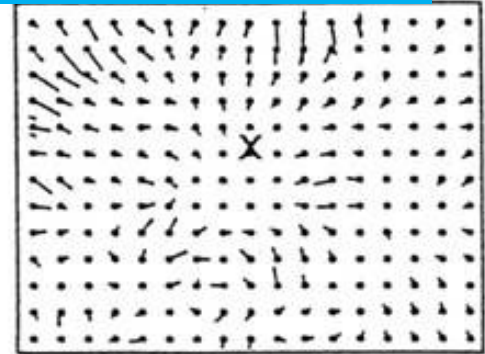
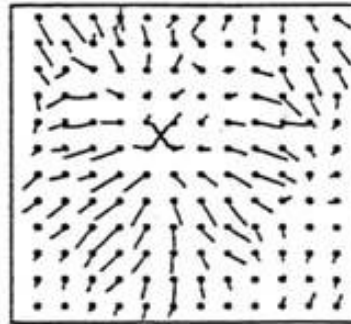
Matsumoto, K., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1988) Reversal of thertotaxis with oscillatory stimulation in the plasmodium of *Physarum polycephalum*. *J. Theor. Biol.*

Matsumoto, K., Ueda, T. and Kobatake, Y. (1986) Propagation of phase wave in relation to tactic responses by the plasmodium of *Physarum polycephalum*. *J. Theor. Biol.* 122, 339-345.

Emergence and propagation of phase wave upon local stimulation

Orientation of phase gradient vector

$$I(x, t) = I(k \cdot x - \omega t)$$



Decision making ~ global dynamic states

“I like it.” lieblich 好き Zuckerbrot

sugars : glucose, maltose,
2-deoxyglucose
(nonmetabiles)

aminoacids:

salts : some phosphates,
carbonates

high temperature
oatflakes

“I hate it.” abscheulich 嫌い Peitsche

bitter substances: quinine, picric acid,
salts: chlorides, nitrates, sulfates, etc.

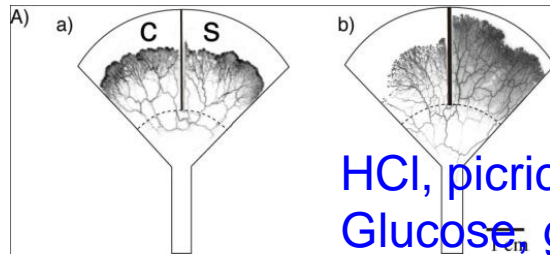
acids: HCl etc.

high osmotic pressure

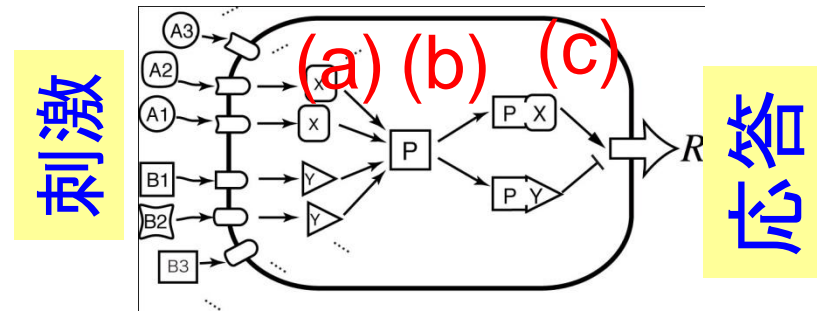
low temperature

electromagnetic waves: blue light,
UVA, UVC

Multiple reception at a time

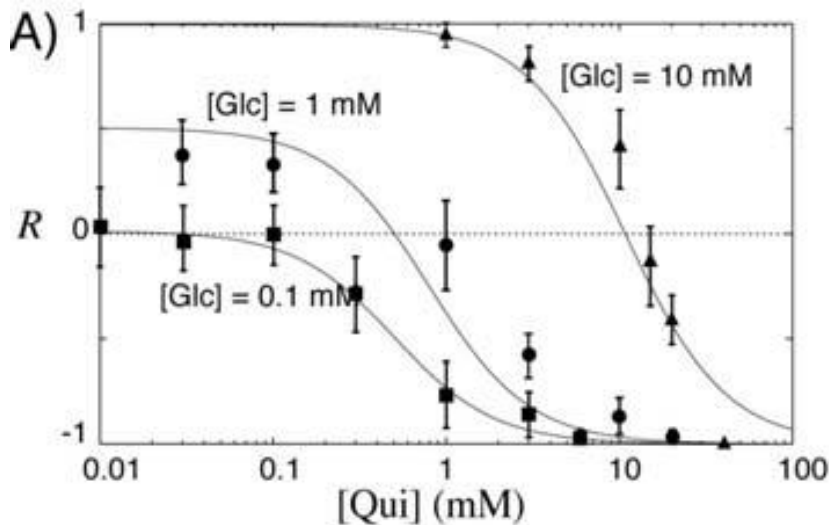


HCl, picric acid, blue light
Glucose, galactose



Behavioral response =

$$\frac{(\text{amount of PS on S}) - (\text{amount of PS on C})}{\text{Total amount of the plasmodium}}$$



(a) Signal transduction to intracellular chemicals:

(b) Signal integration:

Both $\langle X \rangle$ and $\langle Y \rangle$ bind competitively with the same substance P.

(c) Link to the control of behavior:

$R = \langle PX \rangle - \langle PY \rangle$
(minus sign is due to negative taxis).

$$R = \frac{K_{XA}(C_A) - K_{YB}(C_B)}{1 + K_{XA}(C_A) + K_{YB}(C_B)}$$

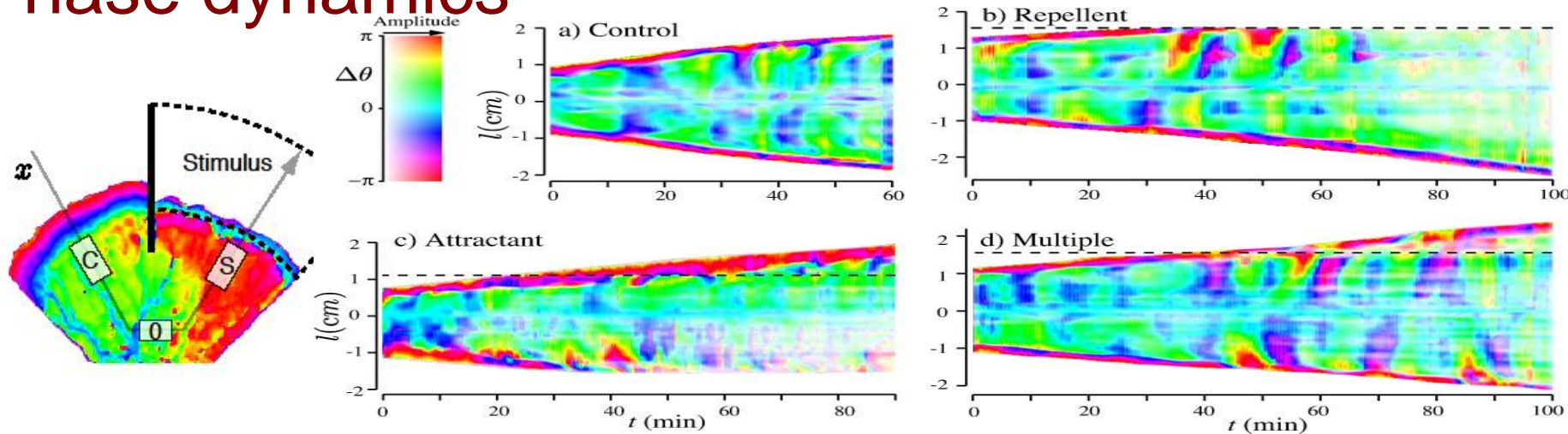
Ueda, T.(2005) An intelligent slime mold: a self-organizing system of cell shape and in "Networks of Interacting Machines: production organization in complex industrial systems" World Scientific Publishing Co., pp.221-256.

誘引・忌避混合物に対する厚み振動の応答

R ~ 0 (グルコースとキニーネの混合物)

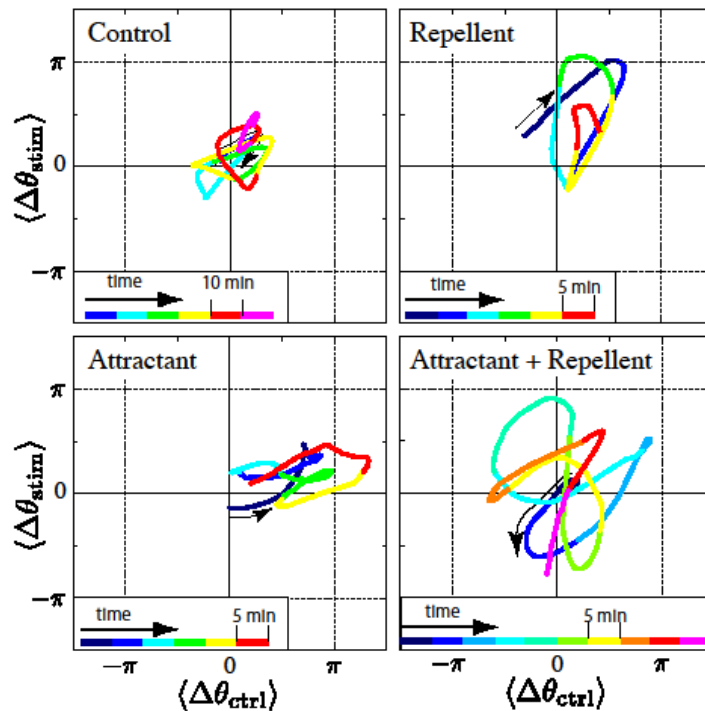


Phase dynamics



Y-axis
 $\theta_s - \theta_0$

X-axis
 $\theta_c - \theta_0$



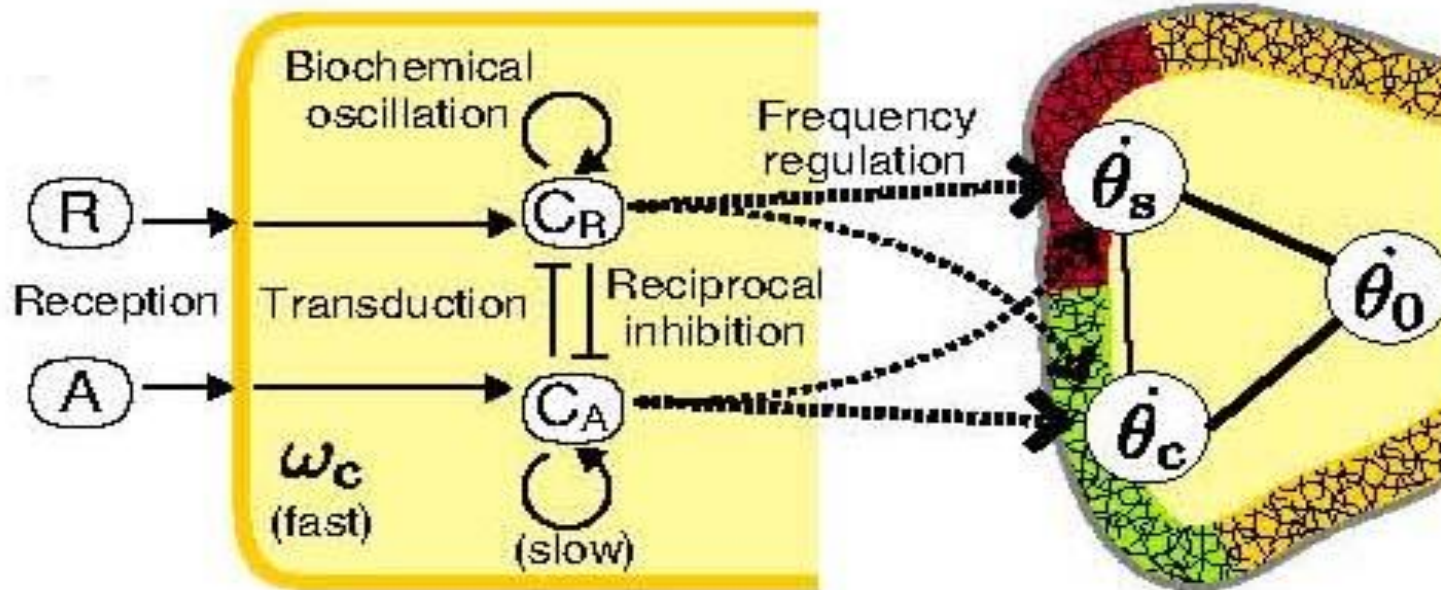
Takagi, S, Kuroda, S. and Ueda T. (2012) Slow phase dynamics in relation to perception of multiple stimuli in the *Physarum* plasmodium. in preparation.

A model for switching behavior

Transduction

Two kinds of second messengers oscillate slowly.

Contraction oscillators couple with each other.



$$\begin{cases} \dot{C}_i = -\mu C_i^2 (C_i - 1.5) - R_i + I_i - g C_j \\ \dot{R}_i = -R_i + \mu C_i^2 \end{cases}$$

Parameters and functions for numerical simulation

$$\begin{cases} (I_A, I_R) = (0.004, 0.004). \text{ The default value of } I \text{ was chosen as } -0.001. \\ \mu = 1.65, g = 0.03, \delta_0 = 0.0001 \\ \Gamma(x) = \sin(x'/2), \text{ where } x' = ((x + \pi) \bmod 2\pi) - \pi \in [-\pi, \pi] \\ w_0 = 2, \epsilon_1 = 1.0, \epsilon_2 = 0.1 \\ f(x, y) = r_f(x' + t_f y') - s_f \text{ where } x' = 1/(1 + \exp(-\lambda x)) \\ (r_f, t_f, s_f, \lambda) = (1.955, 0.2, 1.0, 10) \end{cases}$$

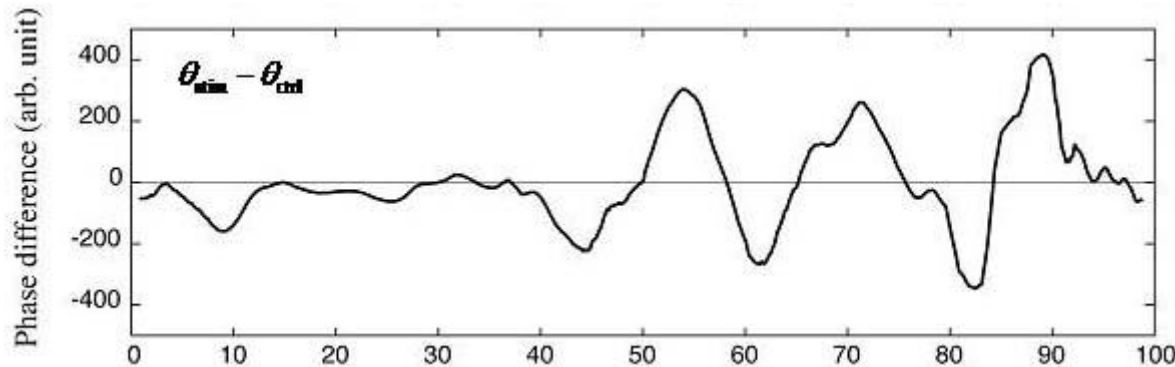
$$\begin{cases} \dot{\theta}_s = \omega_0 + \epsilon_1 \Gamma(\theta_o - \theta_s) + \epsilon_2 \Gamma(\theta_c - \theta_s) + f(C_A, C_R) \\ \dot{\theta}_c = \omega_0 + \epsilon_1 \Gamma(\theta_o - \theta_c) + \epsilon_2 \Gamma(\theta_s - \theta_c) + f(C_R, C_A) \\ \dot{\theta}_o = \omega_0 + \epsilon_1 \Gamma(\theta_s - \theta_o) + \epsilon_1 \Gamma(\theta_c - \theta_o) \end{cases}$$

$$\Delta\theta_i := \theta_i - \theta_o \quad (i = s, c)$$

$$\begin{cases} \dot{\Delta\theta}_s = -\epsilon_1 \Gamma(\Delta\theta_c) - 2\epsilon_1 \Gamma(\Delta\theta_s) - \epsilon_2 \Gamma(\Delta\theta_c - \Delta\theta_s) + f(C_A, C_R) \\ \dot{\Delta\theta}_c = -\epsilon_1 \Gamma(\Delta\theta_s) - 2\epsilon_1 \Gamma(\Delta\theta_c) - \epsilon_2 \Gamma(\Delta\theta_s - \Delta\theta_c) + f(C_R, C_A) \end{cases}$$

Tadokoro, S., Yamaguti, Y., Fujii, H. and Tsuda, I. (2011) Transitory behaviors in diffusively coupled nonlinear oscillators. *Cognitive Neurodynamics* 5, 1-12.
Hindmarsh, J.L. and Rose, R.M. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc.R.Soc.* R.221, 87-102.1984.

Switching of perception in a bistable situation



Perception

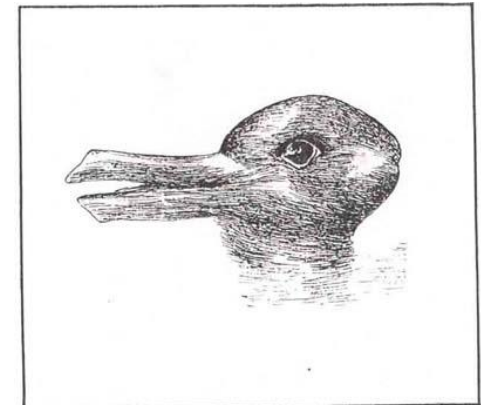
"I like it"



"I hate it"

Perception depends not only on the external stimuli, but also on the internal state of the cell. The internal state is called psychological state or mind in higher organisms.

“The brain switches between seeing a rabbit and a duck. Perception is not just a product of the stimulus, but also of mental activity.”



Jastrow, J. (1899)

The mind's eye

Haken, H. (1996) “Principles of Brain Functioning” Chap.16, Springer-Verlag, Berlin

粘菌のお話、
だんだん面白くなってきましたね。
でも、そろそろ時間です。

おとぎ話のつづきは、
またね。

講義を終えるにあたって

上田は、どういう研究者であったか。

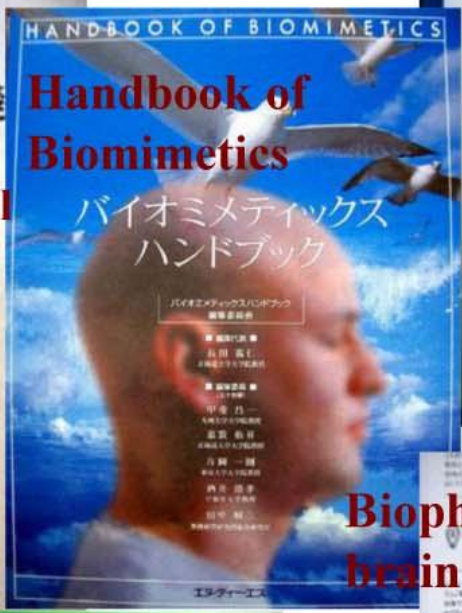
宿題 & 授業アンケート

1. 貴方は、どういう研究者でありたいか。
2. 大学とは何か。大学人とは何か。
3. 研究とは何か。研究者とは何か。
4. 何のための研究か。
5. 質問なんでも

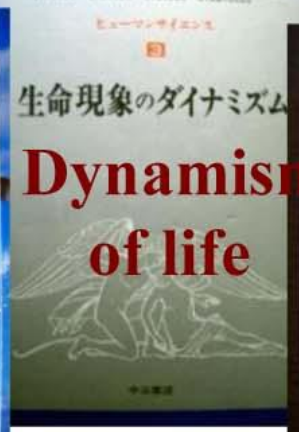
提出先

ueda@es.hokudai.ac.jp

岩波講座 現代生物科学 1
生命の物理的・化学的基礎
大井龍夫 編
佐藤了 編
Physical and chemical
basis of life



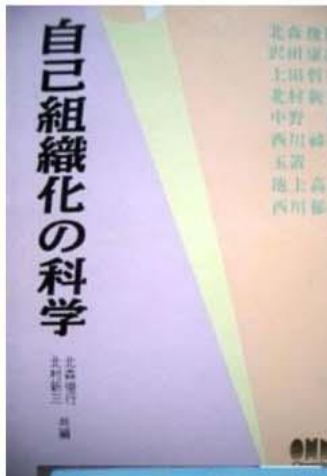
Handbook of
Biomimetics
バイオミメティクス
ハンドブック



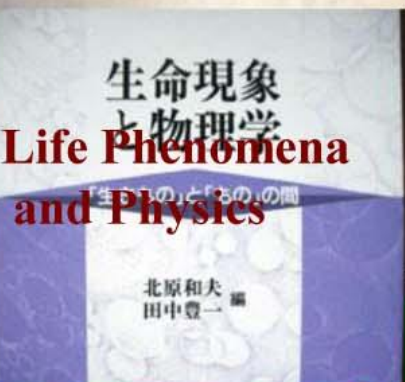
生命現象のダイナミズム
Dynamism
of life



自己組織化
Self-organization



自己組織化の科学



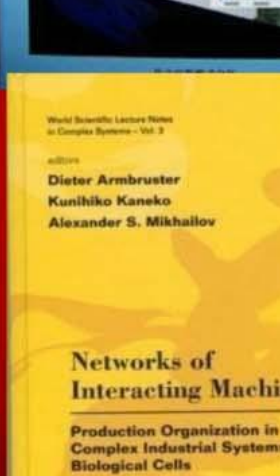
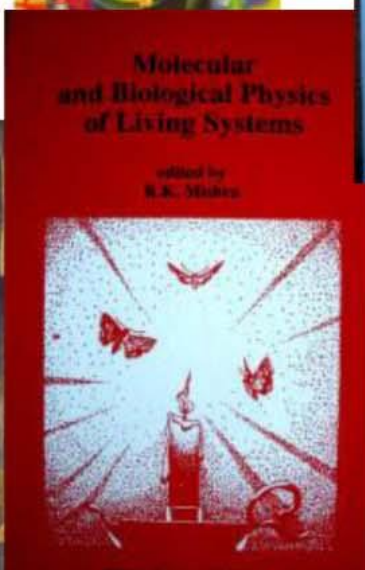
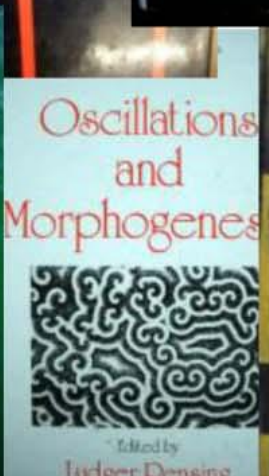
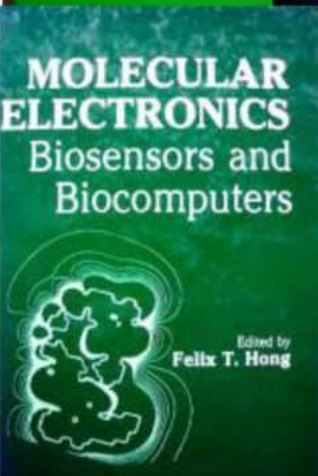
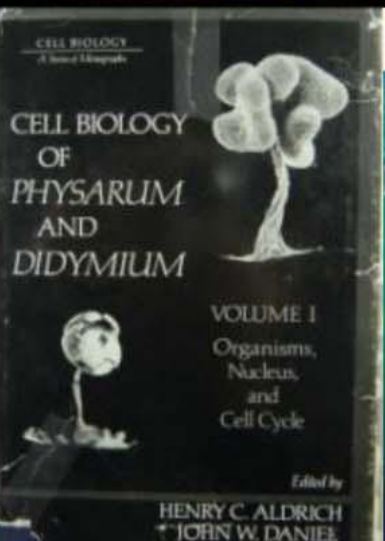
Life Phenomena
and Physics



Biophysics of
brain and mind



Biophysics of
complex system



キャンパス賛歌

二千十二年三月二日 最終講義の折に

上田哲男

明日を見て凜々しく歩む大学よ

貴方と共に 浪漫追う日々

1966年～2012年
大学入学 退任

ろ	あ	だ	り	あ
ま	な	い	り	す
ん	た	が	し	を
お	と	く	く	み
う	と	よ	あ	て
ひ	も		ゆ	
び	に		む	

履歴書

(curriculum vitae, CV)

上田哲男 (1947年8月20日)

本籍 (place of birth 出生地) 茨木市福井598番地

- 1963~1966 大阪府立茨木高等学校
- 1966~1970 大阪大学理学部化学科
- 1970~1972 大阪大学大学院理学研究科修士課程(高分子学専攻)
- 1972~1975 北海道大学大学院薬学研究科博士課程
PhD, 薬学博士
- 1975~1977 日本学術振興会 特別研究員
- 1977~1978 フンボルト財団 研究員(ボン大学、ドイツ)
- 1978~1979 北海道大学薬学部 文部技官、助手
- 1979~1980 ブリティッシュカウンシル 研究員(インペリアルカレッジ、UK)
- 1989~1992 北海道大学薬学部 助教授
- 1992~1998 名古屋大学大学院人間情報学研究科 教授
- 1998~ 北海道大学電子科学研究所 教授
- 2005~ 2011 ニコンバイオイメージングセンター(寄付)(兼)、理研客員研究員
2008. 10~2008. 12 フンボルト財団 研究員(マクデブルク大学、ドイツ)
2011. 3 定年退職、名誉教授
2011. 4 -2012. 3 特任教授(再雇用)