

生物模式的元胞自动机模型(I): 盘基网柄菌的聚集模式*

赵峰^{1,2} 陶祖莱¹

1(中国科学院力学研究所国家微重力室,北京 100080)

2(北京航空航天大学生物工程系,北京 100083)

摘要 对生物模式的形成机制的探讨一直是生命科学特别是发育生物学的重要课题。目前已经积累了大量的多学科的研究数据并提出了一些的理论,但生物模式形成的真正机制仍然很不清楚而需更深入的探索。本文试图运用元胞自动机方法建立一个从单细胞及其行为到细胞与细胞、细胞与胞外环境相互作用下生物模式形成的模型。并应用此模型,基于“诱导开关”概念,提出一种新的离散模型来模拟盘基网柄菌(*Dicystostelium discoideum*)的聚集模式。

关键词 生物模式 元胞自动机 盘基网柄菌 聚集模式 诱导开关

Cellular Automata Approach to Biological Pattern Formation (I): the Aggregation Pattern in *Dicystostelium discoideum*

Zhao Feng^{1,2} Tao Zulai¹

1(National Microgravity Laboratory, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

2(Department of Biological Engineering, Beijing University of Aeronautics & Astronautics, Beijing 100083, China)

Abstract The investigation of the mechanism of biological pattern has been an important topic of life sciences, especially, of developmental biology, for a long time. It is an interdisciplinary problem and many researching data have been obtained and some theories have been structured from many points of view in science. However, up to now, the actual mechanism is still a fascinating puzzle and needs more studies. In this paper, we try to construct a cellular automata model of biological pattern. This model defines the individual model cells and their behaviors, cell-cell interactions, and cell-environment interactions. As an application, we present a new discrete model to simulate the aggregation phase of the development of *Dicystostelium discoideum* with the concept of “inducing switch”.

Key words Biological pattern Cellular automata *Dicystostelium discoideum* Aggregation pattern
Inducing switch

1 引言

生物模式(Biological pattern)就是指生命系统中的时空有序结构。生物模式是一个多层次的概念,从生物大分子,细胞,组织,器官直到种群与生态,都会形成其特定的时空结构模式^[1,2]。而生物模式形成(Biological pattern formation)则是指细胞在实践和空间上有秩序地进行迁移、增殖、凋亡、分化等诸多

行为,从而引起多细胞生物体组织和器官形态结构的特异性发育;或者是指由于生物个体在时空上的迁徙、繁殖、死亡等行为而生成生物种群和生态的有序结构。研究生物模式形成的过程及其机制,不仅对理解生物发育的调节机制、种群的生长调控等至关重要,而且对认识生物体形态的发生和演化以及生态结构的形成和演化等也十分关键。

早期对生物模式的形成机制的研究可追溯到1917年D'Arcy Thompson的工作,他试图用数学物理的原理去解释生物生长和生物结构形式的问题,而较为现代的研究开始于1952年A. Turing的反应—扩散模型,第一次证明了怎样在一个初始均一的

* 国家重点基础研究发展规划(973)项目(G1999054307);国家自然科学基金重点项目(10332060);中国科学院创新方向性项目(KJCX2-SW-L06),中国科学院力学所知识创新工程项目

随机涨落的系统中产生出一个有组织的动态变化模式。然而,人们很快将注意力从转移到研究基因表达的具体时空模式对细胞行为进而对生物个体发育中的模式形成的调控。这样逐渐形成了目前研究生物模式形成的两大阵营:分子遗传学家主要关心基因表达的局部事件,而对其表达的空间模式动态变化的描述和分析关心得不够;而理论工作者则往往将注意力集中在模式的动力学上,而对将发育系统已知的具体细节整合到他们的模型中去没有太多兴趣。很明显,要解释生物模式形成这样一个非线性复杂系统的行为过程机制,不仅需要生物学家和力学理论研究者之间的结合,而是需要分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学、数学、力学、物理等多学科的融合和从分子与细胞的微观水平到组织与器官的宏观水平的整合性研究。

对于生物模式形成机制的模型研究主要有可分为连续场模型和离散模型两大类^[1,2]。在离散模型中,主要是运用元胞自动机(Cellular automata)的方法。元胞自动机是一组动力学系统,它以完全离散、同步、均一、确定、局部相互作用和演化的内在平行形式为特征^[3]。元胞自动机可充当模拟生物模式形成系统的模型是因为生物细胞也同样只与其近邻直接相接触的细胞相互作用,并遵循某套内部的“规则”;生物复杂模式的出现是在这些规则下与其周围细胞和化学环境相互作用的突变性事件。

本文试图利用元胞自动机建立一套生物模式形成过程中细胞间信号交换及其细胞协同作用的简单规则,进而研究从单细胞及其行为到细胞间相互作用再到生物模式发生的自组织过程。并把此一般模型应用到三种模式生物的模式形成过程中:盘基网柄菌的聚集模式、菌落的生长模式、和血管内皮细胞在重组基底膜中毛细管网状结构的形成。前两种模式主要分别模拟了由于细胞定向迁移和细胞增殖引起的模式形成,而第三种模式则将模拟因为细胞的分化、迁移等引起形态发生的组织重建过程。

用数学物理等方法模拟盘基网柄菌的聚集过程一直是生物模式形成的一个重要课题。盘基网柄菌的聚集是由环腺苷单磷酸(cAMP)诱导的。以往对盘基网柄菌的聚集模式研究主要有三种思路:连续方法^[4]、半离散方法^[5]、完全离散方法^[6]。其中细胞对cAMP信号场的响应多采用对其空间浓度梯度的应答。但是,一些实验证实,盘基网柄菌细胞对cAMP信号的应答主要是对信号的时间梯度即波前敏感^[7],即cAMP信号只是起一种“诱导开关”

(Inducing switch)的作用。基于这种“诱导开关”的思想,我们提出一种新的完全离散化模型,并运用元胞自动机方法模拟盘基网柄菌的聚集模式。

2 生物模式的元胞自动机模型

如图1所示,建立生物模式形成的元胞自动机模型的一般框架。选用二维四方网格空间来模拟生物模式的发生区域,并用网格空间上的一个元胞或一定的元胞区域来表征单个细胞。用有限状态集来表征细胞的不同状态。细胞行为可定义为细胞的不同状态或不同元胞间的状态改变。同时,在网格上再定义一个或多个格子气自动机(Lattice gas automata)来表征胞外环境及其动态演化。细胞在一定转化规则的控制下完成其自身状态的改变,与邻居细胞的相互作用以及与胞外环境的作用,进而发生一定的细胞行为。所有细胞的协同行为便形成一定的生物模式。

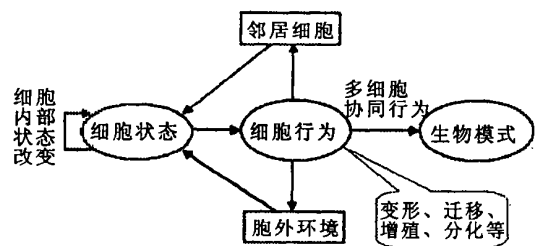


图1 生物模式形成的一般模型框架图

Fig 1 General framework of modeling biological pattern formation

可见,为建立上面的一般模型,我们必须针对不同的模式生物,考虑主要而又足够多的物理的、生物的、化学的因素。一般地,我们需在定义转化规则之前选择并完成如下定义:

- (1) 模型细胞: 如细胞结构、内部活动等;
- (2) 单细胞行为: 如迁移、变形、增殖、凋亡、分化等;
- (3) 胞外环境: 如生化方面的营养物质、趋化分子、基底,物理方面的机械障碍等;
- (4) 细胞与细胞间相互作用: 如物理方面的碰撞、黏附,生物学方面的诱导、决定,生化方面的通过膜蛋白的黏附与接触识别等;
- (5) 细胞与环境间相互作用: 如力学方面的碰撞、黏附,化学方面的发射、应答、吸收生化分子等。

3 盘基网柄菌的聚集模式

3.1 模型的建立

3.1.1 基本定义 盘基网柄菌的聚集区域用 $L =$

$(L_x \times L_y)$ ($L_x, L_y \in \mathbb{Z}$) 的二维四方网格表征, 阿米巴细胞由网格中的一个方格元胞表征, 细胞无内部结构, 其位置坐标为 (x, y) 。细胞以固定的数量分布在网格上, 不增殖、分化、凋亡。细胞接收到 cAMP 信号后将做出两种的应答^[8], 其一是经过大约 12~15 s 的延迟后发射自身的信号, 另一种应答是向信号发射源痉挛性的运动。选用 $r = 1$ 的 moor 邻域, 并选用周期性边界。

3.1.2 AMP 信号的传播 盘基网柄菌在聚集过程中会发射出同心圆辐射波和螺旋波两类波型的信号, 而螺旋波又有单臂螺旋波以及多臂螺旋波等的不同^[9]。本文选取如图 2 所示的几种波型进行模拟实验。其中图 2(b)~(d) 模拟的是单臂、双臂和四臂等三种阿基米德螺线, 即曲线是以常速沿一射线运动同时又以常角速度绕极点转动的动点所描绘的轨迹。设螺旋波的径向速度与同心圆辐射波的速度相同。实验室测得的信号径向传播速度约为 $300 \mu\text{m}/\text{min}$, 即 30 个细胞直径每分钟^[10]。

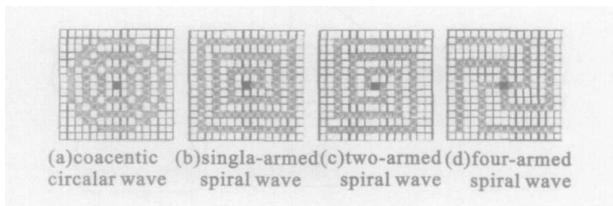


图2 cAMP 信号的传播波型

Fig 2 Wave forms of cAMP signal

3.1.3 转化规则 定义系统的状态空间为: $pf = (-1, 0, 1, 2, 3) = (\text{中心细胞}, \text{空}, \text{等待信号细胞}, \text{延迟状态细胞}, \text{发射并迁移状态细胞})$ 。对每一个阿米巴细胞定义一个时钟 t_c , 接收到信号后即赋予该元胞的时钟值为一个细胞应答周期 t_r , 以后该时钟值随时间 t 步递减。聚集过程的转化规则可表述为:

$$pf_{t+1}(x, y) = \begin{cases} -1 & \text{central cell} \\ 1 & (pf_t(x, y) = 3 \ \& \ t_c(x, y) = 0) \\ & \text{or } (pf_t(x, y) = 0 \ \& \ \text{a cell arrived}) \\ 2 & pf_t(x, y) = 1 \ \& \ nnz(x, y) = 1 \\ 3 & pf_t(x, y) = 2 \ \& \ t_c(x, y) = (t_r - da) \\ 0 & \text{empty or } (pf_t(x, y) = 1 \ \& \ \text{the cell left}) \end{cases}$$

其中: $nnz(x, y)$ 为波前到达元胞 (x, y) 的信号源数目; t_d 为细胞收到信号后的延迟时间。

3.2 参数选择

典型的盘基网柄菌的阿米巴细胞的直径为 10

μm , 典型的 (200×200) 离散空间相当于一个 $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的实际空间。阿米巴细胞的典型数量为总网格数的 10%, 相当于实际的细胞密度 $10^5 \text{cells}/\text{cm}^2$, 这是在实验室做盘基网柄菌的聚集实验的典型细胞密度。

阿米巴细胞在初始时刻均匀随机分布在网格空间上。一个或多个细胞被选来作为中心细胞, 中心细胞可自动不断地以约为 $5 \sim 10 \text{min}$ 周期 t_p 发射 cAMP 信号。信号在向外传播大约在 $57 \mu\text{m}$ (约 6 个细胞直径) 处消退。细胞上 cAMP 信号的受体分子在应答一次信号后需要经过周期 t_r 约为 $3 \sim 8 \text{min}$ 来恢复, 再接收下一次信号。细胞向信号源的迁移速度约 $20 \mu\text{m}/100\text{s}$, 即约 1 个细胞直径每分钟。阿米巴细胞同时以大约 $1/4$ 个细胞直径每分钟的速度进行随机运动。

3.3 模拟结果

图 3~5 示出了模拟盘基网柄菌的聚集模式的一些典型结果。每张模式图间距 3 000 个模拟时间步, 即 3 000 s。也就是说图中示出的是大约 4 小时内的聚集图案。

如图 3 所示, 在 (200×200) 的网格中心位置 $(100, 100)$ 处定义一个中心细胞, 均匀随机分布在元胞空间上的约 4 000 个 (总网格数的 10%) 盘基网柄菌在 cAMP 信号的诱导下向中心细胞聚集。其中图 3(a)~(d) 分别对应于图 2 所示的同心圆辐射波, 单臂螺旋波, 双臂螺旋波, 四臂螺旋波四种不同 cAMP 信号波型。从图 3 可见, 在同心圆辐射波的诱导下, 细胞聚集成大致旋转对称的小溪流状向中心聚集; 而在螺旋波的诱导下, 聚集呈现枝干图样, 其中单臂、双臂螺旋波时有非常明显的主干。在实际的盘基网柄菌的聚集实验中, 也正是有这两种聚集图案。

盘基网柄菌细胞的聚集有一个细胞密度下限, 当细胞密度大致低到 3%, 也就是在每平方毫米的区域上大约只有 300 个细胞时, 将很难进行聚集过程, 如图 4 所示。这主要因为诱导信号只能传播大约 6 个细胞直径, 在细胞密度很低时, 很难形成一个有效的信号中转系统。这时, 细胞的随机运动可能很明显地显示出它在加速细胞聚集中的作用。当细胞不能接收到信号而进行定向迁移时, 随机运动使该细胞有可能进入信号可到达的范围内, 并可能诱发更大范围的聚集行为, 正如图 4 后面三幅图片所示。

图 5 模拟了在 (200×300) 的网格中给定两个中心细胞 $(100, 100)$ 、 $(100, 200)$ 时的不对等竞争聚集

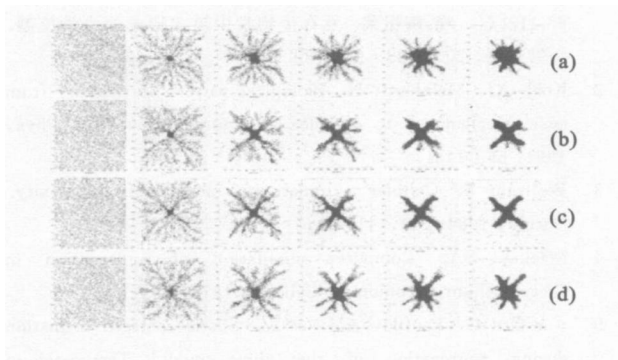


图3 盘基网柄菌的聚集模式

Fig 3 Aggregation pattern in Dictyostelium

行。左边中心细胞的信号发射周期比右边中心细胞短 1 m in, 但要比右边中心细胞慢 3 m in 发射首次信号。从图5 (b)~ (d) 可见, 在开始的大约 100 m in 内, 右边中心细胞的竞争优势明显, 诱导了大部分细胞向其运动; 然后左边中心细胞开始显出其信号发射周期短的优势, 逐渐争夺回一些细胞向其聚集。而

对于同心辐射波型(a), 右边中心细胞的初始优势一直保持了下来。这是因为在其半径为 6 个细胞直径的邻域内的全部细胞都可接收到其中心发射的信号, 从而较快地做出应答使左右两边的细胞较早地分离开来。

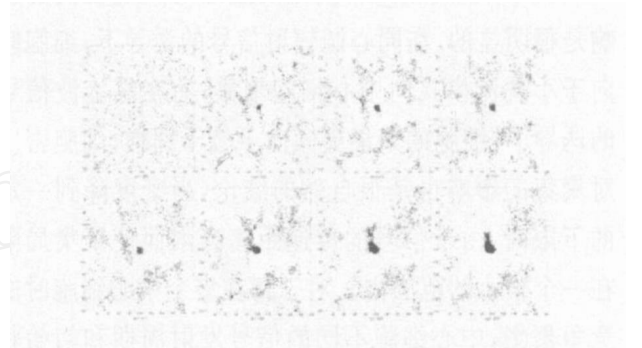


图4 低细胞密度时的聚集模式 (细胞浓度为 3%)

Fig 4 Aggregation pattern present at low cell density (cell concentration is 3%)

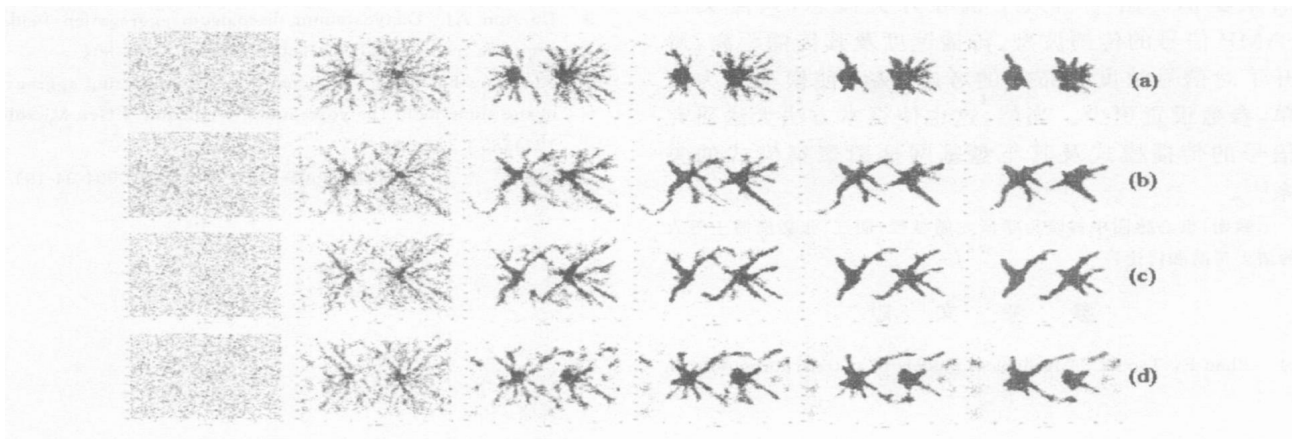


图5 不对等条件下的竞争聚集模式 ($t_p|_L = 360, t_p|_R = 420; t_c|_L = 180, t_c|_R = 0$)

Fig 5 Competition aggregation with different initial refractory time and different signaling period of two center cells ($t_p|_L = 360, t_p|_R = 420; t_c|_L = 180, t_c|_R = 0$)

4 结论与讨论

生物模式形成依赖于细胞间信号的交换, 复杂的模式是在许多相互作用的分子和细胞协同作用下, 进行的自我构建和自我组织的过程。这是我们力学研究者之所以能在生物模式形成的机制研究中大有作为的主要原因, 也应该是力学研究者研究模式形成的基本出发点。基于此, 我们对于细胞到组织层面生物模式的模型研究应该也必须遵循生物模式形成本身的过程, 归到从细胞到组织的从微观到宏观

的一个整合过程。具体说, 首先应建立一个模型细胞并研究单细胞的力学行为, 然后建立由细胞与细胞、细胞与环境相互作用而导致生物系统的自组织过程, 最后在此基础上研究生物模式的形成机制。

本文正是基于这个思路, 建立了生物模式的元胞自动机模型。作为一个简单的应用, 我们模拟了以往研究得比较多的盘基网柄菌的聚集模式。基于盘基网柄菌细胞对诱导信号 cAMP 的应答只是对其波前敏感的实验事实, 提出 cAMP 信号对细胞的聚集行为只起“诱导开关”的作用。在此概念下, 运用元胞

自动机方法建立了盘基网柄菌聚集模式的一种新的完全离散化模型,得到了一些与实验大致符合的模拟结果。

从结果可以看出,波型的选择对聚集模式的影响是很明显的。在同心圆辐射信号的诱导下,细胞倾向于小溪流模式向中心细胞聚集;而在螺旋波信号的诱导下,细胞的聚集更倾向于枝干图样。细胞密度对聚集的影响也是很自然的结论,当密度降到一定的下限时,由于信号的传递距离有限而使聚集局限在一个很小的范围内。对于存在多个中心细胞时的竞争聚集,中心细胞不同的信号发射周期和初始状态会演化出不一样的聚集图案。中心细胞的信号发射周期直接反映了它的竞争能力,而初始状态对聚集模式的影响则反映出生物复杂系统的演化对于初值的敏感性。

本文的结果与Mackay^[4]和A garwal^[6]的模拟结果类似。由于引入了诱导开关概念,只需关注cAMP信号的传播波型、传播速度及其传播距离,避开了对信号浓度分布等的考虑,从而使模型更为简单,参数设置更少。当然,这也使得本方法无法研究信号的传播模式及其与盘基网柄菌聚集模式的关系^[5]。

致谢:衷心感谢中科院力学所龙勉教授,胡江、张毅奕博士等人的诸多帮助和讨论!

参 考 文 献

1 Zhao F, Tao ZL. Mechanical models of pattern formations in

developmental biology. *Advances in Mechanics*, 2003; 33: 95-118 [赵峰,陶祖莱.发育生物学中模式形成的力学模型. *力学进展*, 2003; 33: 95-118]

- 2 Koch AJ, Meinhardt H. Biological pattern formation: from basic mechanisms to complex structures. *Rev Mod Phys*, 1994; 66: 1481
- 3 Wolfram S. Cellular automata as models of complexity. *Nature*, 1984; 311: 419-424
- 4 Mackay SA. Computer simulation of aggregation in *Dictyostelium discoideum*. *J Cell Sci*, 1978; 33: 1-16
- 5 van Oss C, Panfilov AV, *et al*. Spatial pattern formation during aggregation of the slime mould *Dictyostelium discoideum*. *J Theor Biol*, 1996; 181: 203-213
- 6 Agarwal P. Simulation of Aggregation in *Dictyostelium* Using the Cell Programming Language. *Comput Appl Biosci*, 1994; 10: 647
- 7 Wessels D, Murray J, Soll D. Behavior of *Dictyostelium* amoebae is regulated primarily by the temporal dynamic of the natural cAMP wave. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1992; 23: 145-156
- 8 Kessin RH. *Dictyostelium: evolution, cell biology, and the development of multicellularity*. Cambridge Univ Press, 2001;
- 9 Durston AJ. *Dictyostelium discoideum* aggregation fields as excitable media. *J Theor Biol*, 1973; 42: 483-504
- 10 Alcantara F, Monk M. Signal propagation during aggregation in the slime mold *Dictyostelium discoideum*. *J Gen Microbiol*, 1974; 85: 321-334

(收稿: 2005-12-31 修回: 2004-04-19)