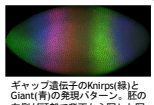
ショウジョウバエのギャップ遺伝子発現の数理モデル

池田研4年

1. 序論

ショウジョウバエの体節形成の初期に現れるギャップ遺伝子の発現パターンは先行研究(T.J.Perkins et al., 2006)では反応拡散方程式によって記述されているが、それぞれの遺伝子の拡散係数は現実的な値ではないため不十分である。よって本研究では拡散係数を見直し、さらにモデルには含まれていない遺伝子間の相互作用を加えパターンの違いを考察する。



ギャップ遺伝子のKnirps(緑)とGiant(青)の発現パターン。胚の左側が頭部で背面から写した写真。出典はFlyEx Database。

2. 目標

ギャップ遺伝子Kruppel, Hunchback, Knirps, Giantの分子量を参考に拡散係数を求めモデルに適用する。また、モデルに含まれていないKnirpsによるHunchbackの抑制を加えてシミュレーションする。

3. ギャップ遺伝子の発現メカニズム

✓ 母性遺伝子の濃度勾配

母性遺伝子Bicoid(Bcd), Caudal(Cad), Tailless(Tll)はギャップ遺伝子より早く発現し蛋白質の濃度勾配を形成する。後に発現するギャップ遺伝子はこの濃度勾配を参考に活性化・抑制される。

✓ ギャップ遺伝子間の相互作用

ギャップ遺伝子Kruppel(Kr), Hunchback(Hb), Knirps(Kni), Giant(Gt)が合成する蛋白質は他のギャップ遺伝子の合成を抑制する。

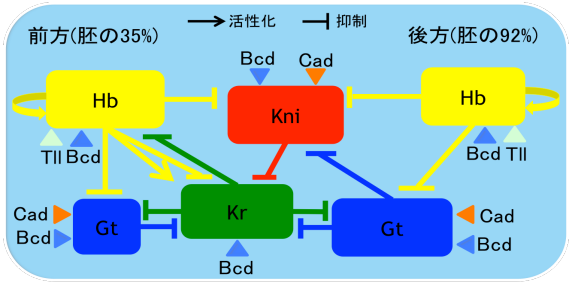


図. 先行研究で使用されているギャップ遺伝子の相互作用の関係。

4. 先行研究

✓ ギャップ遺伝子の数理モデル

ギャップ遺伝子の数理モデルは反応拡散方程式で記述される。モデルに含まれるパラメータ（最大合成率・相互作用の強さ・減衰係数・拡散係数）の値は観測された遺伝子発現に合うようにフィッティングしている。

先行研究の数理モデル（ギャップ遺伝子aの発現量v^aをモデリング）

$$\frac{\partial v^a(x,t)}{\partial t} = \zeta(t) P^a(v(x,t)) - \lambda^a v^a(x,t) + D^a \frac{\partial^2 v^a(x,t)}{\partial x^2}$$

合成項の詳細　合成遅れ　合成項　減衰項　λは減衰係数、Dは拡散係数

$$P^a(v(x,t)) = R^a g\left(\sum_b T^{ab} v^b(x,t) + h^a\right)$$

$$g(u) = \frac{1}{2}\left(\frac{u}{\sqrt{u^2+1}} + 1\right)$$

T^{ab}は遺伝子bから遺伝子aへの作用を表す定数で、T<0なら抑制、T>0なら活性化を意味する。R^aは最大合成率でh=-3.5（for all a）。

遺伝子を表す変数：$a = \{hb, kr, kni, gt\}$　$b = \{bcd, cad, tll, hb, kr, kni, gt\}$

時間遅れを表す項：$\zeta(t) = \begin{cases} 0.5 & (0\,\mathrm{min} \le t \le 16\,\mathrm{min}) \\ 0 & (16\,\mathrm{min} \le t \le 21\,\mathrm{min}) \\ 1.0 & (t \ge 21\,\mathrm{min}) \end{cases}$

5. モデルの見直し

✓ 拡散係数について

先行研究の拡散係数のオーダーを比べると100倍ほど大きい

↓

分子量から拡散係数を求めると全て同じオーダーであった！！

拡散係数を求めるため、分子量を参考にStroke-Einsteinの関係式を用いた。

Stroke-Einsteinの関係式

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}$$

k_B: ボルツマン定数
T: 温度（K）
η: 粘度（P）
R: 粒子半径（m）

生体内に注入したデキストリンの拡散係数を測定すると温度298K, 粘度4.2cPの条件で最もフィットする。粒子半径は分子量のマイナス3乗で近似する。（T.Gregor et al., 2005）

表1. ギャップ遺伝子の蛋白質の分子量と拡散係数。拡散係数の単位は$\mu m^2 \cdot s^{-1}$。胚の長さを0.5mm。

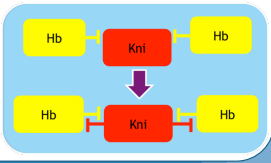
遺伝子名	Hunchback	Kruppel	Giant	Knirps
分子量 [kDa]	83.114	54.715	49.169	45.611
分子量から求めた拡散係数	1.19	1.37	1.42	1.46
先行研究での拡散係数	1.179	0.193	0.048	0.049

オーダー1　オーダー0.01

→ オーダーは全て同じで先行研究ほどの差はない

✓ 相互作用について

先行研究の相互作用にはKniによるHbの抑制が含まれておらず不十分である(jaeger, 2011)。そこでHbによるKniの抑制と同じ強さの抑制作用をモデルに追加した。



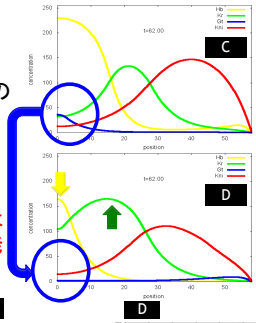
6. 数値計算

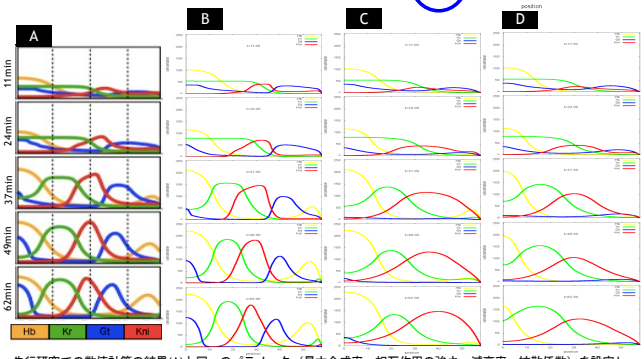
✓ 拡散係数を修正

拡散係数を変更するとパターンは再現できなかった(C)。このことから先行研究のモデルは遺伝子ごとの拡散係数の違いによってパターンを再現していることがわかった。

✓ 相互作用の修正

Cの結果にHbの抑制を加えると前方のGtが発現しなくなった(D)。これはHbの減少によってKrが増加し、KrがGtを強く抑制したためだと考えられる。このことからHbにはKrを抑制することで間接的にGtの発現を活性化する働きがあり、先行研究のモデルではKniによるHbの抑制を考慮しないことでGtの発現を再現していることが示唆される。





先行研究での数値計算の結果(A)と同一のパラメータ（最大合成率・相互作用の強さ・減衰率・拡散係数）を設定してシミュレーションした結果(B)。拡散係数を修正した結果(C)と拡散係数と相互作用を修正した結果(D)。縦軸は発現量で範囲は0から255まで。Aのグリッド数は58。B, C, Dの区間長は58でグリッド数は514。

7. 結果と今後の課題

✓ 現実的な拡散係数を適用した結果、先行研究のモデルではパターンはできなかった。
→先行研究のモデルの問題点を明確にできた。

✓相互作用を追加してもパターンはできなかった。
→先行研究のモデルの発現メカニズムと問題点を明らかにできた。

★今後、母性遺伝子のモデリングと相互作用の強さを変えることでパターンの変化を考察する。

T.J.Perkins, J.Jaeger, J.Reintz, L.Glass, *Reverse engineering the Gap Gene Network of Drosophila melanogaster*, 2006
T.Gregor, W.Bialek, R.Stevenick, D.Tank, E.Wieschaus, *Diffusion and scaling during early embryonic pattern formation*, 2005
J.Jaeger, *The gap gene network*, 2011